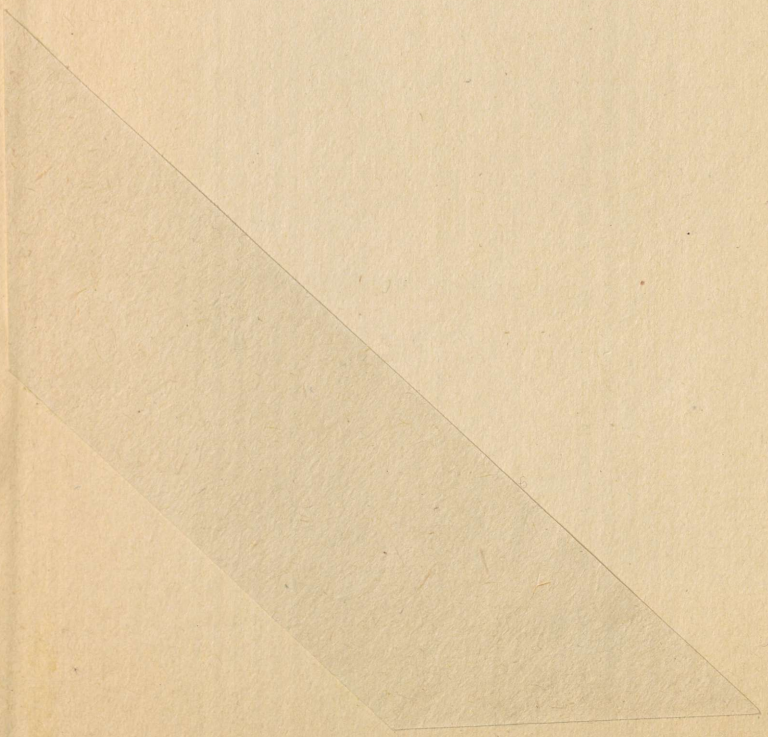
АКАДЕМИЯ НАУК ЭСТОНСКОЙ ССР

П. А. БОГОВСКИЙ

КАНЦЕРОГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ СЛАНЦЕВЫХ ПРОДУКТОВ

ТАЛЛИН 1961



V
-8693

АКАДЕМИЯ НАУК ЭСТОНСКОЙ ССР

ИНСТИТУТ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

П. А. БОГОВСКИЙ

КАНЦЕРОГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРОДУКТОВ ПЕРЕРАБОТКИ ЭСТОНСКОГО СЛАНЦА

ТАЛЛИН — 1961

Печатается по постановлению
Редакционно-издательского совета
Академии наук Эстонской ССР

*

РИСО № 366

*

Редактор К. С. Кленский

Tartu Riikliku Ülikooli
Raamatukogu
153459

ВВЕДЕНИЕ

Канцерогенное действие на человека и на животных продуктов термической переработки горючих ископаемых — каменного угля, нефти и шотландских горючих сланцев — является твердо установленным фактом и приобретает возрастающее значение, обусловленное быстрым развитием промышленности, перерабатывающей и использующей горючие ископаемые.

Горючие ископаемые стали широко применять в связи с развитием естественных наук (химии, физики и др.) и ростом промышленности, начиная с середины XIX века, вскоре после чего были сделаны первые наблюдения над профессиональными опухолями, вызванными у человека продуктами термической переработки каменного угля [Р. Фолкманн (Volkman, 1875), А. Мануврие (Manouvriez, 1876) и др.].

В дальнейшем были выявлены многочисленные случаи профессионального рака у рабочих, занятых переработкой горючих ископаемых и использованием получаемых при этом продуктов в разных отраслях промышленности.

Параллельно росту промышленности неуклонно возрастает общая численность и частота профессиональных опухолей. И. В. Давыдовский (1959) в программном докладе на X сессии общего собрания Академии медицинских наук СССР привел следующие цифры: в США до 1928 года на 100 000 рабочих приходилось 93 случая профессионального рака, а в 1952 году — 500. В Европе по 1928 год было соответственно 2200 случаев на 100 000 рабочих, а в 1952 году — 7200. Эти цифры, как подчеркнул И. В. Давыдовский, совершенно реальные, говорящие сами за себя.

В общей статистике рака профессиональный занимает весьма скромное место — около 1% всех злокачественных опухолей [Г. Друкрей (Druckrey, 1954)], но принципиальное значение этого вида опухолей чрезвычайно велико, главным образом по трем причинам: 1) это пока еще единственный вид рака, причины которого выявлены, что обеспечивает возможность проведения действенной профилактики, эффективность которой доказана практикой; 2) изучение профессиональных опухолей и репродуцированных по их примеру экспериментальных опухолей позволило

достигнуть за последние 40 лет громадных успехов в изучении всей проблемы рака и 3) можно полагать, что роль факторов внешней среды (не только связанных с профессией) в генезе разных форм рака значительно больше, чем это сейчас известно, что и обосновывает необходимость дальнейших поисков в этом направлении.

Среди этиологических факторов профессиональных опухолей первостепенную роль играют химические вещества, получаемые при переработке горючих ископаемых. В настоящее время накапливаются данные (Л. М. Шабад и П. П. Дикун, 1959; Я. М. Грушко, 1959, и др.), что продукты и отходы горючих ископаемых, с которыми человек соприкасается в возрастающей мере, являются причиной учащения и других видов рака, не связанных с профессией. В частности, это относится к раку легкого, за счет учащения которого по всему миру значительно увеличилась заболеваемость раком [А. Н. Сысин, Л. А. Зильбер, В. А. Рязанов, Л. М. Шабад, 1956, В. Хюпер (Hueper, 1957) и др.].

Л. М. Шабад и П. П. Дикун (1959) подчеркивают, что за последние 10 лет отмечается реальное увеличение заболеваемости раком и что, по секционным данным, за 50 лет установлено 40-кратное учащение случаев рака в Англии и 10-кратное в СССР. По Г. Нельсону (Nelson, 1955) в США рак был в 1900 году на восьмом месте среди причин смерти (4% умерших), а туберкулез — на первом месте (11% умерших); в 1953 году рак занимал второе место (15% умерших), а туберкулез — десятое место (2% умерших). Э. Дэй (Day, 1958) отмечает, что в США количество смертей от рака возрастает ежегодно на 5000 случаев.

Все эти данные убедительно доказывают рост заболеваемости и смертности от рака, причем это объясняется не только улучшением диагностики и увеличением продолжительности жизни людей, но и реальным увеличением заболеваемости.

Бурный рост промышленности и связанное с этим увеличение производства канцерогенных продуктов и загрязнения внешней среды играют, очевидно, важную роль в учащении рака. Профилактические мероприятия, обоснованные научными данными о канцерогенном действии промышленных продуктов, явно отстают от развития промышленности.

Это относится и к молодой, но быстро развивающейся сланцевой промышленности Эстонской ССР, продукты которой еще мало изучены как с точки зрения их состава и свойств, так и в отношении их действия на организм.

Промышленность Советского Союза, в том числе и переработка горючих ископаемых, развивается невиданными темпами. Сланцевая промышленность Эстонской ССР и Ленинградской области, добыча сланцев в которых составляет 80% общесоюзной, является наиболее мощной и развитой в мире, причем возрастает роль сланцев как сырья для быстро развивающейся химической промышленности. В 1956 году в Эстонской ССР добыто

7,5 млн. т сланца, в 1959 году — 9,1 млн. т, а к 1965 году добыча будет согласно семилетнему плану доведена до 16 млн. т в год. Термическая переработка сланца и переработка сланцевых смол развиваются как по количественным показателям, так и по многообразию ассортимента, в связи с чем возрастает количество людей, соприкасающихся с продуктами переработки эстонского сланца.

Несмотря на то, что в эстонской сланцевой промышленности еще не выявлено случаев профессиональных опухолей (это легко объясняется молодостью этой промышленности), вопрос о том, могут ли продукты термической переработки эстонского сланца обладать канцерогенным действием, стал актуальным в связи с началом быстрого развития добычи и переработки сланца в Эстонской ССР после Великой Отечественной войны. Перед глазами у исследователей этого вопроса был пример шотландской сланцевой промышленности, продукты которой обусловили многочисленные профессиональные опухоли кожи в Англии.

Первые исследования канцерогенного действия эстонских сланцепродуктов были проведены Л. Ф. Ларионовым (1947). Испытывая наряду с низкотемпературными промышленными продуктами и камерную смолу, полученную на опытной установке, он показал, что она является канцерогенной для белых мышей.

В дальнейшем в ходе развития эстонской сланцевой промышленности были внедрены новые технологические процессы, возросла продукция как сланцевых шахт, так и сланцеперерабатывающих заводов, камерные печи стали давать промышленную продукцию и т. д. Перед Академией наук Эстонской ССР была поставлена задача посвятить научные исследования различных направлений развитию сланцевой промышленности. Институт экспериментальной и клинической медицины АН Эстонской ССР в 1948 году начал комплексное изучение гигиенических условий труда в сланцевой промышленности. Одним из направлений в этом комплексе стало исследование возможного канцерогенного действия промышленных и товарных продуктов термической переработки эстонского сланца. Начиная с 1951 года, нами проводились опыты на животных с целью дать наиболее полную характеристику канцерогенного действия эстонских сланцепродуктов (П. А. Боговский, 1953, 1954, 1955, 1955а, 1957, 1958, 1959, 1959а). Постепенно был организован коллектив для разработки частных вопросов этого направления исследований института. Так, сотрудник института кандидат медицинских наук А. И. Высамяэ изучила канцерогенное действие сланцевой сажи — распространенного побочного продукта энергетического использования сланца, кандидат медицинских наук Х. К. Туру провела исследования для выяснения канцерогенного действия смолы, полученной на установке с твердым теплоносителем, и некоторых других вопросов, а сотрудники Института химии Академии наук Эстонской ССР кандидат технических наук О. Г. Эйзен и

И. Х. Арро самостоятельно и частично в тесном контакте с нами провели ряд существенных исследований по выяснению состава сланцепродуктов.

Настоящая работа ставит своей целью обобщить исследования, проведенные нами с участием упомянутых выше сотрудников, и дать по возможности полное представление о канцерогенном действии продуктов термической переработки эстонских горючих сланцев.

Для наиболее правильной оценки полученных нами экспериментально-морфологических данных изложению собственного материала предпослан краткий обзор основных существующих в литературе данных о канцерогенном действии продуктов других аналогичных отраслей промышленности. При этом особенно важно (несмотря на то, что в сланцевой промышленности Эстонской ССР еще не выявлены профессиональные опухоли) привести данные как о профессиональных опухолях, вызываемых этими продуктами, так и о соответствующих экспериментальных работах, чтобы путем сравнения и выведения общих закономерностей получить наиболее отчетливое представление о возможной опасности возникновения профессионального рака от контакта с продуктами переработки эстонского сланца и обосновать необходимые профилактические мероприятия.

Особенно следует подчеркнуть, что, учитывая короткий период развития сланцевой промышленности Эстонской ССР, в настоящее время еще не поздно наметить и провести в жизнь меры предупреждения возможных профессиональных опухолей.

В контрольных цифрах развития народного хозяйства СССР на 1959—1965 годы (раздел IV, п. 5) ставится задача «Обеспечить в 1959—1965 годах дальнейшее улучшение условий труда, производственной санитарии и техники безопасности на предприятиях и стройках путем применения новейших достижений науки и техники в области оздоровления условий труда» (разрядка наша.—*П. Б.*).

Соответственно этому главной целью настоящей работы и является обоснование необходимости и возможности предупреждения возникновения профессиональных опухолей, которые могут быть вызваны продуктами термической переработки эстонских горючих сланцев.

Глава I

КАНЦЕРОГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРОДУКТОВ ТЕРМИЧЕСКОЙ ПЕРЕРАБОТКИ ГОРЮЧИХ ИСКОПАЕМЫХ

В настоящей главе нами приводятся основные, имеющиеся в литературе данные о профессиональных опухолях, возникающих у человека при воздействии важнейших продуктов термической переработки горючих ископаемых, и о соответствующих опытах на животных, проведенных с целью определения канцерогенной активности тех же или аналогичных продуктов. Сопоставление этих данных дает возможность оценить, в какой степени результаты эксперимента могут быть обобщены, перенесены на человека и в состоянии послужить обоснованием для проведения конкретных профилактических мероприятий. Такой подход является неизбежным в изучаемом нами вопросе о канцерогенном действии продуктов термической переработки горючих сланцев по той причине, что в сланцевой промышленности Эстонской ССР до настоящего времени не обнаружены профессиональные опухоли.

Приводимые сведения об опухолях, наблюдаемых в разных отраслях промышленности по производству и применению продуктов термической переработки горючих ископаемых, могут также послужить основой для сравнения этих отраслей промышленности со сланцеперерабатывающей промышленностью Эстонской ССР (по вопросам технологии, характера и состава получаемых продуктов и т. п., см. гл. II), что может помочь выявить некоторые общие закономерности, облегчающие достижение конечной цели работы — предотвращение профессиональных опухолей в сланцеперерабатывающей промышленности и в отраслях народного хозяйства, где применяются продукты термолиза горючих сланцев.

1. Основные общие сведения о важнейших горючих ископаемых

Горючие ископаемые органического происхождения или каустобиолиты, добываемые в больших количествах для обеспечения энергетических потребностей человечества и в качестве

сырья для химической промышленности, можно разделить на три группы. К гумусовым каустобиолитам относятся торф, бурый уголь и каменный уголь, к сапропелитовым каустобиолитам — сапропели, сапропелевые угли (богхед, кеннель) и горючие сланцы и к петролитам — нефть, асфальт, озокерит и природные горючие газы.

Наибольшее практическое значение имеют каменный уголь, который обычно рассматривается вместе с бурыми углями, и нефть. Торф используется широко в качестве топлива, в последнее время также в качестве исходного сырья для термохимической переработки. Быстро возрастает значение природных горючих газов, применяемых также не только в качестве топлива, но и исходного сырья для синтеза ценных химических продуктов. Горючие сланцы по объему добычи и переработки занимают незначительное место в общем балансе — в СССР в 1956 году 0,8% всех топливных ресурсов (И. М. Будницкий, 1959), — но представляют собой перспективный вид горючих ископаемых, особенно как сырье для химической промышленности, и имеют большое значение как местное топливо.

С точки зрения проблемы канцерогенного действия нас интересуют в первую очередь каменный уголь (вместе с бурыми углями), нефть и шотландский сланец, так как с этими видами горючих ископаемых связано подавляющее большинство обнаруженных до настоящего времени профессиональных опухолей.

Добыча горючих ископаемых во всем мире возрастает неуклонно. По И. М. Будницкому (1959) мировая добыча угля возросла с 700 млн. т в 1900 году до 2 млрд. т в 1956 году. Также растет добыча нефти. Если, например, в 1957 году было добыто во всем мире 882,246 млн. т, то в 1958 году — 905,246 млн. т, что составляет прирост в 2,6% [Die Welterdölförderung 1958 (1959)].

В СССР добыча угля и нефти растет быстрыми темпами (табл. 1).

Таблица 1

Добыча каменного угля и нефти в СССР, млн. т

Год	Каменный уголь	Нефть	Год	Каменный уголь	Нефть
1920	8,7	3,8	1958	496,0	113,0
1940	165,9	31,1	1959	506,5	129,5
1950	261,1	37,9	1960	513,0	148,0
1955	391,0	70,8	1965*	600—612	230—240

* План.

Добыча горючих сланцев также быстро увеличивается. Наиболее показательными являются данные по Эстонской ССР, где

сланцевая промышленность является самой развитой в мире. Если в 1959 году в СССР было добыто всего 13,7 млн. т горючих сланцев и из них в Эстонской ССР 9,1 млн. т, то в 1965 году предусмотрено добыть в Эстонской ССР 16 млн. т сланцев.

Добыча и переработка горючих сланцев в капиталистических странах имеет, по-видимому, также определенные перспективы роста. Так, в США за последние 10 лет возрос интерес к горючим сланцам, что вызвано истощением ресурсов нефти. Ведутся большие поисковые исследования для разработки наиболее рентабельных способов добычи и переработки сланцев.

Основным принципом технологии термической переработки горючих ископаемых является их нагревание в различных установках.

Твердые горючие ископаемые (каменный и бурый уголь, сланцы и др.) подвергаются нагреванию, целью которого является термолиз, т. е. распад под воздействием высоких температур органических веществ, содержащихся в топливах. Различают несколько способов термолиза твердых горючих ископаемых.

Коксование представляет собой высокотемпературную переработку без доступа воздуха, при которой твердое топливо нагревается до 900 — 1000°, что вызывает глубокие химические изменения в исходных органических веществах. В результате коксования получают искусственное твердое топливо — кокс (70—80% от исходного веса), используемый в металлургической, машиностроительной и других отраслях промышленности, высококалорийный коксовый газ (14—16% от веса топлива), применяемый как газообразное топливо и сырье для химического синтеза, и смолу в количестве 2,5—4% от исходного веса топлива.

Значительная часть каменного угля (20% всей добычи, 80% угля, идущего на химическую переработку) подвергается в настоящее время коксованию. Контрольные цифры развития народного хозяйства на 1959—1965 годы предусматривают значительное увеличение количества угля, идущего на коксование. В 1965 году намечается добывать для коксования 150—156 млн. т угля. В связи с этим резко возрастает и количество получаемой каменноугольной смолы (до 4—6 млн. т в год).

Коксовая смола представляет собой сложную смесь органических соединений (количеством свыше 270), из которых около 120 получили уже практическое применение. Из них до 50 являются продуктами массового производства (технические масла — поглотительное, шпалопропиточное, флотационное и др., пек, растворители и т. д.).

Коксовая смола разгоняется на температурные фракции (см. табл. 2), из которых в дальнейшем получаются разные вещества.

Фракция тяжелого масла (230—270°) называется обычно креозотовым маслом.

Около 15% каменноугольной смолы перерабатывается на чистые химические продукты, 85% составляют различные сложные по составу масла и

Таблица 2

Фракционный состав каменноугольной смолы *

Фракции	Выход в %	Пределы кипения	Плотность при 20°	Вещества, выделяемые из фракции (основные)
Легкое масло	0,5—1,0	до 180°	0,915—0,98	Бензол и его гомологи
Фенольное масло	1,7—2,0	180 —210°	1,026—1,030	Фенолы, органические основания
Нафталиновое масло	6,0—8,0	210 —230°	—	Нафталин
Тяжелое масло	11,0—13,0	230 —270°	1,05—1,07	Метилнафталин, аценафтен и др.
Антраценовое масло	18—25	270 —360° и до 400°	1,08—1,13	Антрацен, карбазол, фенантрен и др.
Пек	55—65	Выше 360 —400°	—	—

* Дано по БСЭ, II изд., т. 19, стр. 492.

смолы, пеки, импрегнирующие и топочные масла, связующие и лаки [Г. Маллисон (Mallison, 1957)].

Полукоксование (швелевание) представляет собой переработку топлив без доступа воздуха при температуре 500—600°. Основными продуктами являются полукокс, имеющий различное применение зависимо от исходного топлива, в том числе и как искусственное твердое топливо, первичный газ (отопительный газ), газовый бензин, подсмольная вода и первичная смола (полукоксовый деготь). Последний является основным (целевым) продуктом полукоксования, который подвергается в дальнейшем подобно нефти фракционной разгонке, в результате чего получаются различные виды искусственного жидкого топлива и другие продукты. Тяжелые погоны могут подвергаться крекингу или деструктивной гидрогенизации, дающим дополнительные количества легких моторных топлив. Из первичного дегтя получают бензин, керосин, смазочные масла, фенолы, парафин и другие продукты.

В отличие от коксовой смолы первичный деготь содержит очень мало ароматических соединений, которые образуются при термолизе при более высоких температурах.

Газификация угля, применяемая для получения горючего газа, происходит при нагреве топлива в присутствии воздуха, водяных паров, кислорода или других газов. Кокса не получается, но при очистке получаемых газов из них удаляется некоторое количество смолы, которая может служить ценным сырьем для дальнейшей переработки.

Гидрогенизация при 500° и до 700 атм давления в присутствии водорода и катализаторов дает жидкое горючее (бензин, дизельное топливо, котельное топливо), фенолы, смазочные масла и т. д. Гидрогенизации можно подвергать не только естественные твердые топлива, но и остатки фракционной разгонки нефти, коксовых и первичных дегтей и т. д.

При производстве светильного газа, широко распространенного в начале столетия, до внедрения электричества в быт, а в дальнейшем при производ-

стве бытового газа, получалась в больших количествах т. н. газовая смола, представляющая собой по существу, в зависимости от температуры переработки исходного топлива (как правило, каменного угля), коксовую или полукоксовую смолу. В горизонтальных ретортах температура колеблется между 800—1000°, а в вертикальных ретортах — 400—500°. Низкотемпературная смола дает в остатке разгонки около 50% пека, высокотемпературная — около 70% [В. Хюпер (Hueper, 1942), К. Келлер, 1930 и др.]. По составу коксовая смола немного отличается от газовой смолы из горизонтальных реторт, давая при разгонке больше антраценового и меньше легкого и среднего масла (К. Келлер, 1930).

Термическая переработка нефти производится различными способами, преследующими основную цель — получить максимальное количество светлых искусственных жидких топлив (В. И. Жунко, Ю. Б. Лаженицын, 1954; Е. А. Терпогосова, 1952, и др.). После обезвоживания и стабилизации нефти производят ее фракционную перегонку, которая может происходить при атмосферном давлении или под вакуумом. Атмосферная перегонка сырой нефти дает бензин, лигроин, керосин, соляровое масло и мазут как остаток перегонки, содержащий углеводороды, кипящие выше 300—350°. Мазут обычно перегоняется под вакуумом, что дает возможность получать при нагреве до 400—425° высококипящие продукты без заметного разложения. При вакуумной перегонке получают соляровое масло, вазелиновое масло, веретенное, машинное и цилиндровое масла, в остатке получается гудрон.

В возрастающей мере применяется за последние десятилетия деструктивная переработка нефти, крекинг, пиролиз, коксование нефтяных остатков, каталитический крекинг, дающие ценные светлые моторные топлива и высококипящие вязкие фракции, идущие на изготовление смазочных масел.

Нефтеперерабатывающая промышленность выпускает свыше 250 нефтепродуктов, из которых основными являются светлые моторные топлива. Большое значение имеет, кроме того, нефтяной мазут, получаемый в количестве 40—45% от исходной нефти, но подвергающийся частично дальнейшей переработке для получения легких фракций, смазочных масел, гудрона, битумов, пекового кокса, парафина, вазелина и др. продуктов. С точки зрения проблемы профессиональных опухолей, мазут и некоторые его производные представляют наибольший интерес. По данным И. К. Байбакова (1954), в США общая добыча нефти составляла в 1953 году 323,4 млн. тонн. М. Бреннер (1957) указывает, что в том же году в США выработка важнейших нефтепродуктов составляла 319,9 млн. т (т. е. 98,5% от добычи), из которых 148,1 млн. т составляли бензины, 86,7 млн. т — дизельное топливо и керосин, 67,6 млн. т — мазут, а 7,5 млн. т — масла. Сопоставляя эти цифры, можно видеть, что выход мазута составляет свыше 20% всей нефтедобычи, а продукция смазочных масел — 2,3%. Если считать, что в СССР приблизительно такие же соотношения, то в 1965 году у нас будет получено около 46—48 млн. т мазута и около 5,5 млн. т смазочных масел.

Переработка горючих сланцев в принципе не отличается от переработки каменного угля и нефти. В Шотландии, где впервые развилась крупная сланцевая промышленность (с 1859 года) и где имелись случаи профессиональных опухолей кожи от воздействия продуктов переработки слан-

цев, сначала вырабатывали осветительное масло, смазочные масла и парафин [А. Скотт (Scott, 1922)], в современных условиях [У. Смит (Smith, 1952)] производят также бензин, дизельное топливо, кокс и другие продукты.

Относительно температурного режима, применявшегося в шотландской сланцевой промышленности, имеются разноречивые данные. Так, В. Хюпер (1942) приводит температуру порядка 510—704°С, по У. Смиту (1952) температура пиролиза составляет 871—1037°С, Э. Граф (Graf, 1955) указывает температуру 700°С, а Б. Гутри и С. Клоски (Guthrie, Klosky, 1951) — 865°С. По-видимому, наиболее обычными являются температуры порядка 700°—900°С. По данным Э. Графа (1955), из шотландских сланцев получают (в весовых процентах от сырого сланца) следующие продукты:

мазута	0,37
осветительного масла	2,06
газового масла	1,37
смазочного масла	1,37
мягкого парафина	0,37
твердого парафина	0,64
сульфата аммония	2,1
побочных продуктов	0,23.

По А. Лейчу (Leitch, 1922) основными неочищенными продуктами были так называемое зеленое масло (с высоким содержанием парафина) и синее масло, из которого сернокислотной и щелочной очисткой получали газовое масло и смазочные масла. С этими продуктами и соприкасались главным образом рабочие, у которых был обнаружен профессиональный рак кожи.

Приведенные основные общие сведения о важнейших видах горючих ископаемых, имеющих значение как источники канцерогенных веществ, вызывающих профессиональные опухоли кожи, свидетельствуют о непрерывном росте добычи этих горючих ископаемых, особенно в СССР. Горючие сланцы являются в настоящее время относительно мало используемым, но весьма перспективным видом горючих ископаемых.

Технология переработки в принципе заключается в нагреве исходного сырья, причем твердые топлива, подвергаясь термолизу при низких и средних температурах, дают смолу, напоминающую нефть, которую, так же как нефть, подвергают фракционной перегонке, получая светлые искусственные жидкие топлива и другие продукты (гудроны, битумы, парафин, вазелин, смазочные масла и т. д.). Твердые топлива, а также остатки перегонки нефти, подвергаемые воздействию высоких температур (пиролиз), дают главным образом ароматические продукты (бензол, толуол, ксилолы и более тяжелые продукты), добываемые из высокотемпературных смол (коксовой смолы и др.) различными способами дистилляции и очистки.

Следует подчеркнуть, что в современных условиях горючие ископаемые в возрастающих количествах подвергаются термохимической переработке, и их роль как энергетического топлива

снижается. Так, например, по данным А. Е. Пробста (1956), уголь составлял в СССР в приходной части топлива в 1954 году 77,8% (нефть — 8,4%, торф — 4,6%, горючие сланцы — 0,6%). Контрольными цифрами развития народного хозяйства СССР на 1959—1965 годы предусматривается: «Доля нефти и газа в общем объеме производства топлива возрастет с 31% в настоящее время (1958 год) до 51% в 1965 году, а доля угля снизится с 60% до 43%... Добыча угля для коксования увеличится на 59—65% и составит в 1965 году 150—156 млн. тонн». Это означает, что каменный уголь будет главным образом подвергаться переработке, в результате чего возрастут количества продуктов термической переработки угля, обладающих канцерогенным действием. Что касается нефти, то из нее будет получаться больше светлых моторных топлив путем внедрения новых прогрессивных методов, главным образом деструктивной переработки. При этом будет также больше высокотемпературных тяжелых фракций, представляющих большой интерес с точки зрения их канцерогенного действия.

Все это указывает на возрастающую актуальность проблемы канцерогенного действия продуктов горючих ископаемых, вызывающих профессиональные опухоли кожи.

2. Значение проблемы профессиональных опухолей кожи, вызываемых продуктами переработки горючих ископаемых

Главной особенностью профессиональных опухолей является, как указывалось в введении, то, что этиология этих опухолей установлена, в результате чего возможно предотвращать их возникновение.

Общее количество профессиональных опухолей, возникших у рабочих в разных отраслях промышленности, трудно установить. Большая часть случаев профессионального рака остается нераспознанной (в смысле этиологических факторов), данные о значительном количестве случаев не приведены в литературе.

Тем не менее имеется уже достаточно сведений о профессиональных опухолях, чтобы определить значение проблемы, сделать достаточно широкие обобщения и проводить в жизнь меры предотвращения этих опухолей.

По опубликованным в мировой литературе данным, общее количество случаев профессионального рака невелико. Так, Г. Боненкамп (Bohnenkamp, 1954) оценивает количество случаев профессионального рака в 10 000. В. Хюпер (1957, а, б,), приводя сводку всех описанных до 1952 года случаев профессионального рака в виде таблицы (табл. 3), получает общее количество в 8 400 случаев. При этом он подчеркивает

повторно (1954, 1957б) точку зрения, что далеко не все случаи профессионального рака зарегистрированы. В. Хюпер (1954) прямо указывает: «Нет сомнений, что значительное большинство (разрядка наша. — *П. Б.*) профессионального рака кожи от смолы, пека, креозота, который встречается в этой стране (в США — *П. Б.*), осталось несообщенным или нераспознанным».

Можно, по-видимому, считать, что в настоящее время общее количество случаев профессионального рака в действительности значительно больше чем 8400. Кроме того, следует учесть, что в указанные цифры входят исключительно данные о случаях рака, в подавляющем большинстве диагностированного микроскопически. Количество доброкачественных профессиональных опухолей, разумеется, во много раз больше.

Из табл. 3 видно, что основными органами, в которых возникают профессиональные опухоли, являются кожа, мочевой пузырь, легкие и верхние дыхательные пути, меньше описано злокачественных профессиональных опухолей костей и крови.

Наибольшее количество зарегистрированных профессиональных опухолей составляют опухоли кожи, всего 5564, т. е. 66,2% от общего числа 8400 (опухоли мочевого пузыря 19%, опухоли легких 13,2%, прочие — 1,6%). Если дополнить эту цифру собранными нами неполными данными, опубликованными за 3 последующих года (1953—1955) и составляющими в общей сложности 672 случая рака кожи, то получим общее количество случаев профессионального рака кожи 6236. Отметим, что в эту цифру не входит рак кожи, вызванный рентгеновыми лучами, данные о котором Хюпер оставляет открытыми. Если еще учесть, что из общего количества случаев рака кожи 32 случая вызваны мышьяком, то видим, что свыше 6200 случаев рака кожи до 1955 года вызваны продуктами термической переработки горючих ископаемых — каменного угля, нефти, сланцев, а также сажей, являющейся продуктом неполного сгорания топлива. По Дж. Райлу и У. Расселю (Ryle, Russell, 1947) в Англии ежегодно умирает от рака кожи 1000 человек, причем профессиональный фактор играет ведущую роль среди причин этой формы рака.

Профессиональный рак кожи, несомненно, наиболее легко выявлять. Этим частично объясняется его большой удельный вес среди всех остальных форм профессионального рака. При этой форме также наиболее легко установить непосредственную связь поражения с промышленным фактором. Безусловно, ряд канцерогенных агентов действует именно преимущественно на кожные покровы человека и оказывает в первую очередь местное действие.

Для правильной оценки профессиональных опухолей кожи подчеркнем актуальность этой проблемы. Нередко создается впечатление, что этот вид опухолей является достоянием прошлого (подобно раку трубочистов) или идет на убыль и не будет иметь

Таблица 3

Количество зарегистрированных случаев профессионального рака в США и в Европе (данные до 1952 года включительно)*

Агент	Место поражения	Количество случаев в США	Количество случаев в Европе	Всего
Мышьяк	кожа	7	25	32
Каменноугольная смола, пек	кожа	110	3 150	3 260
Нефть	кожа	70	29	99
Сланцевые масла	кожа	7	1 900	1 907
Буроугольная смола и парафин	кожа	0	14	14
Креозотовое масло	кожа	1	40	41
Антраценовое масло	кожа	0	20	20
Сажа	кожа	1	190	191
Ароматические амины	мочевой пузырь	350—400	1 200	1 600
Рентгеновы лучи и радий	кожа	?	?	?
	лейкемия	16	13	29
	легкие	0	650	650
Мышьяк	легкие	7	16	23
Асбест	легкие	20	92	112
Хроматы	легкие	75	65	140
Никель	легкие	0	84	84
	полость носа	0	51	51
Каменноугольная смола, пек	легкие	0	53	53
Нефть	легкие	7	33	40
Бензол	лейкемия	11	31	42
Изопропиловое масло	легкие	1	0	1
	дыхат. горло	4	0	4
	пазухи носа	6	0	6
Иприт	легкие	0	3 (Япония)	3
Радиоактивные химикаты	кости	9	0	9
	пазухи носа	3	0	3
Всего (приблизительно).		750	7650	8400

* Дано по Хюперу (1957а).

значения в будущем. В свете современных данных такие взгляды следует считать необоснованными — наоборот, имеются сведения, что в течение последних лет выявляется больше случаев рака кожи, чем в прежние годы. Поэтому нельзя согласиться с оптимизмом М. Штемлера (Staemmler, 1937), который пришел в обширном обзоре о профессиональном раке к выводу, что количество случаев профессионального рака резко снижается.

Наиболее четкие статистические данные, свидетельствующие об актуальности проблемы и в настоящее время, получены в

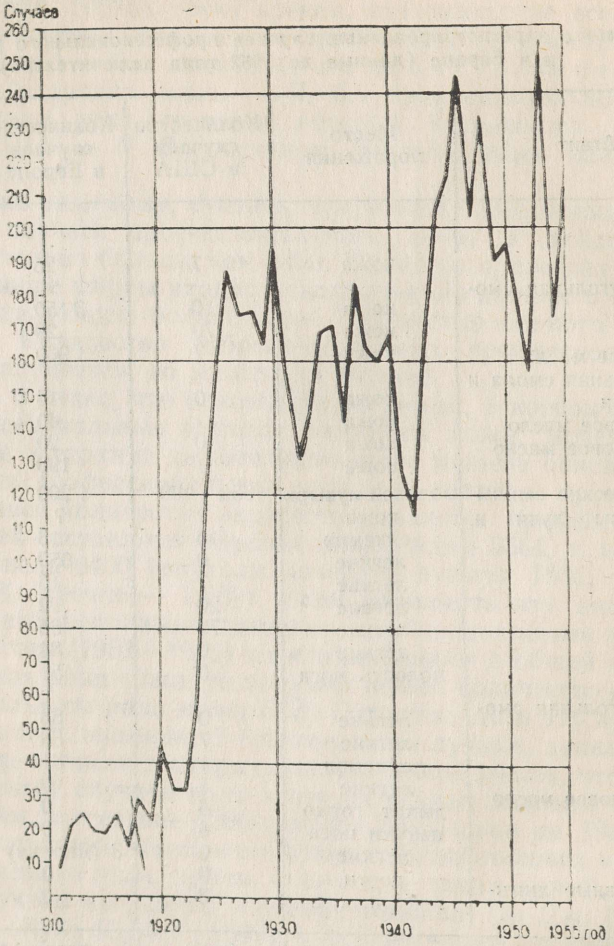


Рис. 1 — Динамика количества зарегистрированных случаев рака кожи от продуктов каменного угля, сланца и минеральных масел в Англии, Уэлсе и Шотландии за 1911—1955 гг. (По С. Генри, 1950, с дополнением).

Англии, где, начиная с 1920 года, производится обязательная регистрация всех случаев профессионального рака кожи. В публикуемых ежегодно отчетах главного заводского инспектора (Chief Inspector of Factories) до 1955 года включительно (по доступным нам источникам) имеются цифровые данные о зарегистрированных случаях рака кожи в промышленных предприятиях Англии, Уэльса и Шотландии. Данные об общем количестве профессионального рака кожи в Англии с 1911 года по 1949 год

сведены в диаграмму С. Генри (1950), приводимую В. Хюпером (1954). Диаграмма показывает, что с 1911 года по 1919 год (за 9 лет), до обязательной регистрации профессионального рака кожи, всего зарегистрировано 182 случая опухолей этого вида, а за период с 1920 года по 1949 год (30 лет), при обязательной регистрации, получены сведения о 4624 случаях рака кожи, т. е. в среднем за каждый 10-летний период зарегистрировано свыше 1500 случаев рака кожи.

Нами собраны данные о сообщенных за последующие 6 лет (1950—1955) случаях профессиональных опухолей кожи в Англии, Уэлсе и Шотландии из кратких рефератов годовых отчетов главного заводского инспектора [Министерство труда и т. д. (Ministry of Labour etc. 1952, 1953, 1954, 1954a, 1955, 1956)]. Этими цифровыми данными мы смогли дополнить диаграмму С. Генри. Данных после 1955 года, однако, не удалось найти. В реферате годового отчета за 1957 год (Министерство труда, 1958, 1958a) случаи профессионального рака кожи не упоминаются, а об отчете 1956 года не было сведений в доступных нам источниках. Тем не менее статистика до 1955 г. представляет выдающийся интерес.

На рис. 1 приводится дополненная нами кривая С. Генри, показывающая суммарное количество профессиональных опухолей кожи без уточнения причин, вызывающих опухоли. Рисунок отчетливо показывает, что после 1949 года количество случаев

Таблица 4

Количество случаев рака кожи, вызванного продуктами термической переработки каменного угля, сланцев и нефти, в Англии за 1946—1955 годы

Год	Случаи рака кожи			Из них смертельных
	от каменноугольной смолы и пека	от минеральных масел	Всего	
1946			245	
1947			203	3
1948	112		233	18
1949	162	28	190	13
1950	167	28 (8)	195	13
1951	159	19 (1)	178	
1952	125	34 (1)	157	2
1953	196	60 (42)	256	68
1954	143	30 (9)	173	
1955	163	48 (13)	211	

Примечание: данные за 1946, 1947, 1948 и 1949 годы имеются в диаграмме С. Генри. Сведения о случаях рака кожи, вызванного минеральными маслами (в скобках смертельные случаи), уточнены по Дж. Куку и соавторам. В 1948 г. все 112 случаев рака кожи вызваны только каменноугольным пеком [Министерство труда и т. д. (1949)]. В 1950 году из всех 28 случаев рака кожи от минеральных масел 21 случай отмечен у хлопкопрядильщиков, из них 8 смертельных.

рака кожи в Англии не только не снижается, но даже растет, достигая в 1953 году небывало высокой цифры — 256 случаев.

В табл. 4 приведены цифровые данные о профессиональном раке кожи из годовых отчетов главного заводского инспектора за 10 лет (1946—1955), уточненные по данным Дж. Кука, У. Кэрузерса и Д. Удхауза (Cook, Carruthers, Woodhouse, 1958).

В 1953 году количество случаев рака кожи, вызванного минеральными маслами (в том числе и сланцевыми), составляющее 60, является наиболее высоким, начиная с 1939 года. В том же году зарегистрировано также необыкновенно большое количество смертельных случаев (68).

Общая тенденция повышения количества случаев профессионального рака кожи в Англии становится еще более отчетливой, если разбить зарегистрированные случаи по десятилетиям (табл. 5).

Таблица 5

Количество случаев рака кожи, вызванного продуктами термической переработки каменного угля, сланцев и нефти, в Англии по десятилетиям за период с 1911 по 1955 год

Годы	Случаи рака кожи	% от общего количества
1911—1919	182	3*
1920—1929	1151	19,3
1930—1939	1614	26,9
1940—1949	1859	31,1
1950—1955	1170	19,5**
Всего	5976	

* За 9 лет.
** За 6 лет.

Как видно, имеется ясная тенденция к увеличению количества случаев рака кожи из десятилетия в десятилетие.

Интенсивные показатели, приводимые С. Ольдом (Auld, 1950) по Брокбенку, свидетельствуют о росте в некоторые годы количества случаев профессионального рака кожи, пересчитанных на 1000 подверженных канцерогенному действию рабочих в английской хлопкопрядильной промышленности, так как параллельно с некоторым уменьшением общего количества рака с 1926 по 1946 год уменьшалось и количество рабочих. Следует полагать, что и в других отраслях промышленности наблюдается подобная же тенденция.

Рост количества случаев профессионального рака кожи отмечается не только в Англии, но и в других странах, хотя по опубликованным данным в этих странах количество опухолей этого вида значительно меньше.

Так, если по данным В. Хюпера (1942, стр. 82) из Испании было сообщение [Гойанес (Goyanes, 1927)] только об одном случае профессионального рака кожи, то в 1956 году Г. Эспинос и П. Эспинос (Espinós, Espinós, 1956) публикуют данные о 5 случаях рака мошонки у рабочих брикетной фабрики. Во Франции за период с 1876 по 1937 год (61 год) опубликованы по В. Хюперу (1942, стр. 81) всего 55 случаев, а за период с 1951 по 1955 год (4 года) приводится уже 12 случаев [А. Шомон (Chaumont, 1955)].

В СССР за период после Великой Отечественной войны опубликовано мало данных о профессиональных опухолях кожи. В. Н. Краюхина (1947) сообщила о выявлении у 21 рабочего на нефтеперерабатывающем заводе веррукозных разрастаний и папиллом и у одного рабочего язвы мошонки. Л. М. Шабад и П. П. Дикун (1959, стр. 36) сообщают о случаях рака кожи на заводе «Нефтегаз» (2,5% осмотренных рабочих) и о предраке у 10% рабочих (в 1946—1952 годы). Подробных статистических данных у нас, однако, нет, так как в СССР не налажена четкая система регистрации и извещения о случаях профессиональных опухолей.

Следует считать, что в Советском Союзе профессиональных опухолей кожи вообще мало, что может быть результатом ряда причин. Во-первых, общие профилактические мероприятия, широкое внедрение защитных приспособлений и средств личной гигиены, государственная организация санитарной службы и обширные мероприятия по охране труда оказываются эффективными и в отношении предупреждения случаев профессиональных опухолей. Во-вторых, в ходе Великой Отечественной войны в СССР почти полностью сменился состав рабочих. Лишь в последние годы на предприятиях заметно увеличивается количество рабочих со стажем свыше 10—15 лет. Но и при таком стаже профессиональные опухоли возникают редко. В-третьих, быстрое развитие промышленности вызывает у нас перемещение части кадровых рабочих на новые предприятия, что может если не уменьшать общее количество случаев профессиональных опухолей, то все же затруднять их выявление.

Несмотря на это, в современных условиях профессиональные опухоли кожи могут у нас встречаться. Эта возможность может увеличиваться в перспективе, если не принимать повсюду своевременных профилактических мер. С другой стороны, комплексная механизация, внедряемая в большом объеме в отечественной промышленности, значительно снизит опасность возникновения профессиональных опухолей.

Есть основания полагать, что значение канцерогенных продуктов переработки горючих ископаемых не ограничивается только проблемой профессиональных опухолей кожи.

М. Штемлер (1937) приводит данные статистики из Англии, разработанные Еттеном и Репло (Jötten, Reploh, 1932), по кото-

рым у хлопкопрядильщиков, газогенераторщиков, шуровщиков, истопников фарфоровой промышленности и трубочистов наблюдается, кроме высокой частоты рака кожи, также повышение смертности от других форм рака.

В. Хюпер (1942, стр. 195) цитирует данные различных авторов, по которым у английских трубочистов отмечалась повышенная заболеваемость не только раком кожи, и в частности кожи мошонки, но также и другими формами рака.

Э. Кеннеуэй (Kennaway, 1925a) обращает внимание на факт, что в течение 1910—1912 гг. было всего 65 случаев смерти от рака среди трубочистов, из которых у 18 был типичный рак трубочистов, а рак дыхательных путей и пищеварительного тракта, который составлял у остального населения 25% всех случаев рака, у трубочистов имел место в 40,8% случаев.

Хотя эти данные и относятся к трубочистам, подвергавшимся воздействию сажи, которую они вдыхали и могли заглатывать со слюной, что может объяснить упомянутые особенности, можно предполагать, что и резорбтивное действие канцерогенных продуктов имеет определенное значение. Об этом свидетельствуют известные факты об отдаленном канцерогенном действии ароматических аминов, вызывающих рак мочевого пузыря у рабочих анилино-красочной промышленности (И. С. Темкин, 1957). Имеется и ряд других канцерогенных веществ, вызывающих в эксперименте отдаленные опухоли.

Что касается продуктов термической переработки горючих ископаемых, интересующих нас в первую очередь, то уже в 1925 году Дж. Мэрфи и Э. Стэрм (Murphy, Sturm, 1925) сделали первое наблюдение, что у значительного процента мышей, смазанных канцерогенной смолой, возникали эпителиальные опухоли легких, тогда как таких опухолей не было у контрольных мышей даже при более продолжительном наблюдении. Эти опухоли, так называемые спонтанные аденомы легких, иногда переходящие в злокачественные формы, встречаются обычно у незначительной части подопытных мышей.

Л. М. Шабад (1928, 1929, 1947) показал также, что смазывание каменноугольной смолой вызывало у мышей значительное увеличение частоты аденом легких. Подобные же данные были получены Л. М. Шабадом (1936) при смазывании кожи мышей некоторыми сланцевыми смолами.

Р. Уиллис (Willis, 1953, стр. 40) приводит данные опытов Дж. Орра (Orr), в которых были получены злокачественные опухоли молочной железы в результате интраназального введения метилхолантрена. В этих опытах несомненно происходила ресорбция канцерогенного соединения, оказавшего отдаленное действие. Имеются и другие данные относительно отдаленного действия канцерогенных соединений (Л. М. Шабад, 1947; Н. Н. Петров, 1958, и др.).

Большое значение, по нашему мнению, имеют в этой связи также экспериментальные данные, доказывающие передачу по наследству повышенной чувствительности или восприимчивости к воздействию канцерогенных веществ.

Л. М. Шабаду (1935, 1947) удалось показать, что у потомства мышей, смазывавшихся канцерогенной смолой, под влиянием этого же агента отдаленные опухоли (аденомы легких) возникали в значительно большем количестве случаев, чем у контрольных животных. Л. Стронг получил аналогичные результаты, вызывая в последующих поколениях мышей опухоли желудка при помощи метилхолантрена (Л. М. Шабад, 1947). Он показал, что можно путем отбора и скрещивания вывести линию мышей, у которой часто возникают опухоли желудка даже без применения метилхолантрена.

Соответствующие наблюдения у людей отсутствуют, тем не менее представляется вероятным, что в так называемых раковых семьях передается по наследству именно повышенная восприимчивость к каким-то канцерогенным агентам внешней среды. Не исключена возможность, что и действие на кожу или другим путем канцерогенных продуктов термической переработки горючих ископаемых в течение ряда последовательных поколений у людей может вызвать повышенную восприимчивость к определенным видам опухолей. Такую возможность следует, по нашему мнению, иметь в виду при дальнейших статистических исследованиях. Большое значение имеют в этой связи также данные Ф. Ро, Д. Бош и Р. Баутуелла (Roe, Bosch, Boutwell, 1958), показавших, что мыши, содержавшиеся в деревянных клетках, пропитанных с целью консервации древесины креозотом, имели часто аденомы легких. Специальные проверочные эксперименты подтвердили зависимость возникновения аденом легких от нанесения на кожу креозота, причем даже малые дозы креозота, не вызывающие опухолей кожи, увеличивали частоту легочных опухолей.

Кроме этих данных, позволяющих предполагать, что воздействие на кожу человека канцерогенных продуктов переработки горючих ископаемых может играть роль в возникновении опухолей внутренних органов, имеются сведения о профессиональном раке легких, вызванном продуктами переработки горючих ископаемых (П. П. Движков, 1959). В табл. 3 приведены данные о 53 случаях рака легких, вызванного каменноугольной смолой или пеком, и о 40 случаях рака легких от воздействия нефтепродуктов. Безусловно, диагностика профессионального рака легких представляет значительно больше затруднений, чем выявление рака кожи, этим, по-видимому, частично объясняется небольшое количество зарегистрированных случаев. Следует еще иметь в виду, что аэрозоли продуктов переработки горючих ископаемых могут попадать не только в дыхательные пути, но и со слюной в пищеварительный тракт. Вероятно, эти пути попадания канцеро-

генных веществ в организм имеют значительно большее значение, чем нами сейчас принято считать.

Весьма возможно, что значение канцерогенных продуктов переработки горючих ископаемых следует иметь в виду при поисках причин так называемых «спонтанных» опухолей человека. Это представляется тем более вероятным, что в последние годы ученые разных стран в возрастающей степени обращают внимание на значение комбинированного действия различных канцерогенных агентов внешней среды, в первую очередь физических (ионизирующее излучение, в том числе рентгеновы лучи) и химических, в числе которых ведущее место занимают продукты переработки горючих ископаемых [Ф. Бернет (Burnet, 1957); Э. Кеннеуэй, 1957; В. Хюпер, 1957; С. А. Абольник, 1960, и др.]. Особенно выделяется значение для человека слабых канцерогенных агентов [Э. Кеннеуэй, 1955а; П. Котин (Kotin, 1958) и др.].

Как видно, значение профессиональных опухолей кожи, вызываемых продуктами переработки горючих ископаемых, весьма велико, так как этот вид опухолей составляет подавляющее большинство всех профессиональных опухолей. Имеющиеся данные свидетельствуют о росте количества этих опухолей в ряде стран, особенно в Англии. Имеются основания полагать, что причинные факторы, вызывающие профессиональные опухоли кожи, могут иметь значение и в возникновении опухолей в других органах. Все это заставляет нас обратить сугубое внимание на проблему профессиональных опухолей кожи и изучать подозреваемые с этой точки зрения продукты и предприятия с целью обеспечить проведение в жизнь своевременных профилактических мероприятий.

3. Краткий обзор данных о профессиональных опухолях кожи, вызываемых продуктами переработки горючих ископаемых

По приведенным В. Хюпером (1957а) сводным данным о всех зарегистрированных до 1952 года случаях профессионального рака (табл. 3), видно, что все случаи профессионального рака кожи, вызванные химическими продуктами, составляют 5562, т. е., как указывалось, 66,2% от всех случаев (8400) профессионального рака. Из общего количества случаев рака кожи подавляющее большинство вызвано продуктами переработки каменного и бурого угля (59%), несколько меньше случаев вызвано сланцевыми маслами (34,1%), остальные продукты переработки горючих ископаемых, в том числе и сажа, представляющая собой побочный продукт энергетического использования главным образом каменного угля, вызвали значительно меньше случаев профессионального рака кожи (табл. 6).

Так как сажа, креозотовое и антраценовое масло также являются продуктами каменного угля, можно вызванные ими опухоли прибавить к основной цифре, что даст вместе 63,5%.

Если учесть, что после 1952 года дополнительно опубликованы данные о 672 случаях профессиональных опухолей кожи, из которых, судя по косвенным данным, около $^4/_5$ вызваны продуктами переработки каменного угля, то удельный вес этих опухолей составит более 65%.

Таблица 6

Количество случаев профессионального рака кожи (данные до 1952 года) *

Причина	Количество	%
Каменноугольная смола, пек	3 260	59
Буроугольная смола, парафин	14	
Сланцевые масла	1 907	34,1
Сажа	191	3,4
Нефть	99	1,8
Креозотовое масло	41	1,1
Антраценовое масло	20	
Мышьяк	32	0,6
Всего	5 562	100

* Дано по Хюперу, 1957а (модифицировано).

Приведем вкратце основные данные о профессиональных опухолях кожи, вызываемых различными продуктами переработки горючих ископаемых.

Продукты переработки каменного угля

Первые сообщения о профессиональных опухолях относятся к семидесятым годам прошлого века. Р. Фолькман (1875) описал три случая рака кожи мошонки у рабочих, занятых получением парафина из буроугольной смолы в Германии, и решил, что эти случаи аналогичны описанному Персивалем Поттом в 1775 году в Англии раку трубочистов. Дальнейшие аналогичные случаи приводят Г. Тильманс (Tillmanns, 1880) и Г. Либе (Liebe, 1892). Последний насчитывает всего 13 случаев рака кожи от буроугольной смолы. А. Мануврие (1876) описывает 6 случаев рака кожи, вызванного каменноугольным пеком в брикетной фабрике. В дальнейшем были установлены различия в отношении опасности возникновения профессионального рака кожи в разных предприятиях. В. Хюпер (1942), М. Штемлер (Staemmler, 1937) и другие авторы подчеркивают, что в газовой промышленности рак кожи встречается чаще у работающих на высокотемпературных

горизонтальных ретортах, чем на вертикальных ретортах, дающих низкотемпературную смолу. С другой стороны, было выявлено, что в производстве по дальнейшей переработке (перегонке) каменноугольной смолы профессиональные опухоли встречаются у бóльшего количества рабочих, чем в газовой промышленности [Ф. Росс (Ross, 1948); У. Дженкинс (Jenkins, 1948); Бреннер (Brenner, 1930) и др.]. У. Дженкинс указывает, что частота рака кожи в смолоперегонной промышленности в 10 раз больше (0,34% в год), чем в газовом производстве (0,036% в год). Интересно отметить, что Ф. Росс в течение 12 лет наблюдал 170 рабочих газового производства, причем у 102 обнаружил доброкачественные профессиональные опухоли кожи, а у 16 — рак.

У рабочих коксовых печей отмечено относительно мало случаев профессионального рака, как указывает В. Хюпер (1942, стр. 79), лишь Лейман сообщил из Германии о четырех случаях, хотя в действительности количество, по-видимому, было намного больше.

В отечественной литературе имеется ряд сообщений о состоянии здоровья рабочих коксохимических заводов (Д. Д. Шапиро, 1933; И. А. Люблинский, 1937; Д. С. Лейтман, 1933; З. А. Сокрутина, 1955, и др.), в которых не упоминаются случаи профессионального рака. Д. Д. Шапиро указывает на наличие у 13,2% обследованных рабочих коксобензольных цехов Донбасса доброкачественных папилломатозных опухолей.

Из составных частей каменноугольной смолы наиболее выраженным канцерогенным действием обладает остаток фракционной перегонки — пек, применяемый в различных отраслях народного хозяйства как связывающее, пропитывающее и изоляционное вещество.

Ряд авторов [О. Тейчлендер (Teutschlaender, 1929, 1930), Э. Бадер (Baader, 1937); Ф. Кэльш (Koelsch, 1926); М. Штемлер, 1937, и др.] приводит отчетливые данные о резком канцерогенном действии пека, вызывающего рак кожи у значительной части (10—25%) рабочих. Ф. Росс (1948) приводит данные, по которым количество случаев рака растет из года в год. По отчету Главного заводского инспектора в Англии было в 1948 году 112 случаев рака от каменноугольного пека.

В СССР описаны также единичные случаи пекового рака (Д. Е. Ходоров, 1929; С. М. Бродский, Ф. Н. Гринчар, Б. А. Рахманов, М. Н. Томаров, 1936). Большинство исследователей (А. Алеутский, 1931; Рогачевский, 1931; Д. Е. Ходоров и Р. Б. Спектор, 1928; И. А. Люблинский, М. Б. Палей и Я. Х. Березницкий, 1937; И. М. Тылес, 1934; Б. М. Шкляр, 1929; Н. И. Волкова, 1955) наблюдали главным образом острые дерматозы, вызванные пеком, гиперпигментацию, меланодермию и в некоторых случаях доброкачественные опухоли. Большая часть обследованных рабочих имела, правда, сравнительно короткий стаж работы.

Другие фракции каменноугольной смолы обладают значительно менее выраженной канцерогенной активностью. В табл. 6 видно, что антраценовое (зеленое) масло и креозотовое масло обусловили в общей сложности лишь 1,1% всех профессиональных опухолей кожи, вызванных химическими продуктами. Первое сообщение о креозотовом раке сделал У. О'Донован (O'Donovan, 1929). Множественный рак кожи у рабочего, соприкасавшегося с креозотом, описывает Н. Лензон (Lenson, 1956). Описания случаев рака от антраценового масла имеются у В. Хюпера (1942, 1957). М. П. Батунин и А. С. Зенин (1933) отмечают появление у рабочих от воздействия антраценового масла бородавчатых папилломатозных опухолей.

Описаны также случаи возникновения рака кожи от лечебного применения препаратов каменноугольной смолы. А. Рук, Дж. Грэшэм, Р. Дэвис (Rook, Gresham, Davis, 1956) приводят данные о 5 таких случаях. Дж. Александер и К. Макроссон (Alexander, Macrosson, 1954) также описывают один случай. Г. П. Ковтунович (1927) сообщает о множественном плоскоклеточном раке кожи, возникшем после втирания дегтярной мази, хотя точно не известно, какой деготь входил в состав этой мази.

Ряд исследований, опубликованных за последние годы, дополняют существующие сводки (В. Хюпер, 1942, 1948, 1954, 1957а, 1957б) новыми данными. Р. Фишер (Fisher, 1953) наблюдал у рабочих, занятых перегонкой каменноугольной смолы (в Лондоне), за 25 лет большое количество случаев рака кожи и доброкачественных опухолей. У 66 рабочих (из 241) были обнаружены опухоли, притом нередко множественные (до 63 опухолей у одного рабочего!). При стаже в 15—19 лет 47% рабочих имеют опухоли, а при стаже свыше 40 лет — 100%. А. Шомон (1955) приводит 9 случаев рака кожи от каменноугольной смолы, описанных другими французскими авторами и сам описывает 3 новых случая. Г. Эспинос и П. Эспинос (1956) сообщают из Испании о 5 случаях папилломы и рака мошонки у рабочих брикетной фабрики.

Нефть и нефтепродукты

Нефть вызывает у значительной части рабочих различные кожные заболевания, как хронически протекающие дерматозы (парафиновая болезнь), так и острые пиодермии, но опухоли возникают от воздействия нефти и нефтепродуктов редко [Н. С. Ведров и В. Р. Скляр, 1937; П. П. Дзенджа, 1931; В. А. Попель, 1932; С. А. Бомар, 1931; Н. А. Торсуев, 1933; Н. М. Колесников, 1931; И. И. Широкогоров, 1936; А. М. Черников и Н. К. Бахусов, 1926; В. А. Нестеров, 1955; И. И. Алекперов, 1957; Ш. Николау и А. Майслер (Nicolau, Maisler, 1953); Ф. Бе-

нини (Benini, 1956); Л. Шварц, Л. Тулипан и Д. Бёрмингэм (Schwartz, Tulipan, Birmingham, 1957) и др.].

Случаи профессионального рака, вызванного нефтью и нефтепродуктами, составляют лишь 1,8% всех случаев профессионального рака кожи (см. табл. 6). По данным В. Хюпера (1957а), из общего числа 99 случаев рака кожи от нефти 70 обнаружены в США (см. табл. 3). В. Н. Краюхина (1947), а также Л. М. Шабад и П. П. Дикун (1959) сообщают о немногочисленных случаях опухолей кожи у рабочих в нефтеперерабатывающих заводах СССР.

И. Геллер (Heller, 1930), описывая профессиональный рак кожи у 21 нефтяника, указывает, что среди больных были главным образом рабочие, соприкасавшиеся с сырым парафином (гачем), и что в Пенсильвании у 1500 нефтяников не было обнаружено рака, тогда как на Среднеконтинентальных нефтепромыслах случаи рака имели место. С. Пеллер (Peller, 1952) приводит данные Р. Экардта и Н. Гендрикса, по которым в группе прессовщиков парафина (120 человек) были обнаружены 8 случаев рака кожи и 7 случаев рака внутренних органов. Всего среди 2500 рабочих нефтеперегонного предприятия в течение 12 лет было обнаружено 83 случая рака всех локализаций.

Таким образом, можно считать установленным, что неочищенный парафин некоторых сортов нефти обладает канцерогенным для человека действием. В последнее время накапливаются данные, что также смазочные и охлаждающие масла, изготовляемые из нефти, вызывают профессиональный рак кожи [Ч. Крукшэнк и Дж. Скуайр (Cruickshank, Squire, 1950); Ч. Крукшэнк и А. Гуревич, 1952; У. Тэйлор и Р. Диккес (Taylor, Dickes, 1955); Э. Мастроматтео (Mastromatteo, 1955)]. По-видимому, не все случаи, которые рассматриваются в этих сообщениях, можно безоговорочно отнести за счет нефтяных масел, так как следует согласиться с мнением Р. Экардта (1957) о возможной примеси к нефтяным маслам сланцевых масел, обладающих выраженным канцерогенным действием. Все же несомненно, что нефтяные смазочные масла могут вызвать рак кожи, о чем свидетельствуют также сообщения из других стран, в частности из Германии [З. Вейс (Weiss, 1938); Э. Зейферт (Seifert, 1942)].

Продукты переработки горючих сланцев

Больше одной трети (34,1%) всех зарегистрированных случаев профессионального рака кожи вызваны продуктами переработки горючих сланцев (см. табл. 6). Из них ничтожная часть — всего 7 случаев — наблюдалась в США (В. Хюпер, 1957а, см. табл. 3), остальные, общим количеством около 2000, возникли в Англии, где причиной этих опухолей были продукты, получаемые из шотландских сланцев.

Первые случаи рака кожи мошонки у рабочих в шотландской сланцеперерабатывающей промышленности описал Дж. Белл (Bell, 1876). А. Скотт (1922, 1923) обнаружил среди рабочих, занятых дистилляцией сланцевой смолы и получением парафина, за период от 1900 по 1921 год 65 случаев рака кожи разных локализаций. С. Генри (Henry, 1947a) указывает, что за период с 1920 по 1945 год на шотландских сланцеперерабатывающих предприятиях отмечены случаи рака кожи у 42 человек (52 опухоли).

Особенно серьезной проблемой стал профессиональный рак кожи в английской хлопкопрядильной промышленности, в которой сланцевые смазочные масла применялись для смазывания веретен на станках особой конструкции (мюль-машина).

Первые сведения о раке хлопкопрядильщиков Р. Уильсон (Wilson) получил уже в 1910 году [Дж. Морлей (Morley, 1911); С. Генри, 1946], но широкое внимание привлекла лишь публикация накопленных данных об этом виде профессионального рака [А. Х. Саусэм и С. Р. Уильсон (Southam, Wilson, 1922)]. После этого ежегодно сообщалось о возрастающем количестве выявленных случаев рака хлопкопрядильщиков и, как видно из данных, приводимых М. Силигом и З. Купером (Seelig, Cooper, 1933), за время от 1923 по 1928 год подавляющее большинство случаев профессионального рака кожи в Англии обнаруживалось на предприятиях хлопкопрядильной промышленности.

Об общем количестве случаев рака хлопкопрядильщиков полных сведений нет, но собранные С. Генри (1946, 1947a) данные охватывают к 1947 году всего 1389 случаев (из общего количества профессионального рака кожи в Англии — 3753), в том числе у 17 женщин, из которых у четырех обнаружен рак внешних половых органов. С. Ольд (1950) приводит интенсивные показатели заболеваемости раком (на 1000 прядильщиков) за период с 1926 по 1946 год, которые в некоторые годы незначительно снижаются, а в 1946 году даже выше всех предыдущих лет (2,03 случая на 1000), тогда как в 1926 году показатель был 1,83, в 1930 году — 1,75, в 1936 году — 1,27 и в 1940 году —1,78.

По данным английского главного заводского инспектора (Министерство труда и т. д., 1952), в 1948 году было зарегистрировано 29 случаев рака хлопкопрядильщиков (18 — на мошонке, 7 — на лице), в 1949 году — 22 (11 — на мошонке, 7 — смертельных), в 1950 году — 21 (смертельных — 8). Можно отметить некоторое снижение общего количества случаев, что следует отнести за счет исключительно серьезного внимания, уделяемого этой проблеме в Англии. По У. Смиту (1952) С. Генри к 1950 году собрал данные о более 4624 случаях рака кожи, из которых случаев рака хлопкопрядильщиков было 1407. Несомненно, за истекшие с тех пор 10 лет были выявлены новые случаи, о которых мы, однако, не располагаем цифровыми данными. Акту-

альность этой проблемы в самые последние годы со всей серьезностью подчеркивал С. Генри (1955).

Сообщений о возникновении рака кожи от сланцевых масел в других отраслях промышленности нам не удалось найти, если не считать случая Р. Леонардо (Leonardo, 1938) у шлифовщика линз, применявшего 50%-ный раствор сланцевого масла в керосине. На местах попадания этой смеси на кожу возникли несколько бородавок и типичный плоскоклеточный рак.

Сланцепродукты отличаются, как и другие продукты переработки горючих ископаемых, в зависимости от месторождения и от технологии переработки. Так, Э. Вернике (Wernicke, 1956) сообщает, что у рабочих, вырабатывающих ихтиол из зеефельдовских (тирольских) сланцев уже с 1884 года, ни в одном случае не наблюдалось рака кожи, и объясняет это низкой температурой переработки — до 500°С.

Из приведенных кратких данных, которые следует рассматривать как далеко не полные, можно сделать вывод, что наиболее канцерогенными для человека являются продукты высокотемпературной переработки каменного угля и продукты, получаемые из горючих сланцев в Шотландии. Нефть и ее продукты значительно менее канцерогенны, хотя в последние годы сообщаются сведения о канцерогенном действии нефтяных смазочных масел, получаемых при относительно невысокой температуре, по У. Смиту (1952) порядка 550°С. Изложенные данные свидетельствуют, кроме того, о несомненной актуальности проблемы профессиональных опухолей кожи в самые последние годы.

4. Основные экспериментальные данные о канцерогенном действии продуктов переработки горючих ископаемых

Воспроизведение в эксперименте на различных подопытных животных опухолей, тождественных наблюдаемым у человека профессиональным опухолям кожи, не только полностью подтвердило канцерогенное действие различных продуктов термической переработки горючих ископаемых, но и позволило, с одной стороны, прийти к важным результатам и обобщениям, обеспечившим дальнейший расцвет экспериментальной онкологии, а, с другой стороны, проводить в жизнь различные меры предупреждения профессиональных опухолей.

После неоднократных неудачных попыток воспроизвести профессиональные опухоли кожи (Л. М. Шабад, 1947, стр. 87, В. Хюпер, 1942, и др.), в том числе и редко упоминаемых экспериментов Я. О. Гавронского (1904) с буроугольной смолой на собаках, впервые удалось вызвать типичный плоскоклеточный рак каменноугольной смолой японским ученым К. Ямагива и К. Ичикава

(Yamagiwa, Itchikawa, 1917), которые использовали для опытов кроликов и проводили наблюдения над ними достаточно долго. Ученик Ямагива Х. Цуцуй (1918) впервые использовал для аналогичного эксперимента мышь, ставшую в дальнейшем классическим подопытным животным в экспериментальной онкологии.

Рассмотрим основные результаты опытов с продуктами переработки горючих ископаемых, имеющие значение для сопоставления с наблюдениями над профессиональными опухолями у человека.

Продукты переработки каменного угля

Успешные опыты японских ученых открыли новую эпоху в экспериментальной онкологии. Многочисленные экспериментальные работы подтвердили полностью возможность воспроизводить аналогичные профессиональному раку человека опухоли у подопытных животных (кролика и мыши). Внимание ученых привлекли наряду с установлением канцерогенной активности тех или иных продуктов более общие вопросы этиологии и патогенеза опухолей. Как указывает Л. М. Шабад (1947, стр. 111 и далее), исследованию подвергались три группы вопросов: 1) изучение основного феномена (изучение канцерогенного агента, методики его применения, предраковых изменений, морфологии опухолей и т. д.); 2) исследование различных влияний на течение дегтярного рака (стимулирующих и задерживающих развитие рака); 3) изучение общих изменений, возникающих в организме в ходе опыта. Количество работ, посвященных этим вопросам, громадное, ряд обобщений по указанным вопросам приводит Л. М. Шабад (1947). Отметим лишь, что вслед за сообщениями японских ученых, первыми исследованиями в Европе были работы И. Фибигера и Ф. Банга (Fibiger, Bang, 1921), Г. Дельмана (Deelmann, 1921), Б. Блоха и В. Дрейфусса (Bloch, Dreifuss, 1921) и др. Уже в этих исследованиях был выявлен ряд новых фактов. Так, Г. Деельман (1921) показал, что газовая смола с Амстердамского газового завода, полученная в горизонтальных ретортах (при высокой температуре), была более активной по сравнению со смолой из вертикальных реторт. Выяснилось, что разные сорта газовой смолы из горизонтальных реторт, полученной при одинаковой технологии, но из разных сортов углей, обладали неодинаковым канцерогенным действием (Г. Дэдерлейн, Doederlein, 1926), что, возможно, зависело от различного месторождения углей. Интересны в этом отношении также опыты И. С. Малиновского (1930), сравнившего канцерогенное действие смолы, полученной из Ленинграда, Москвы и Берлина, с иркутской богхедовой смолой и обнаружившего, что последняя является резко канцерогенной, но мало токсичной для кроликов, тогда как московская газовая смола

была очень токсична и сравнительно мало канцерогенна. Ленинградская и берлинская смолы были мало токсичны и не вызывали развития рака. Испытанные смолы отличались не только по месторождению исходного угля, но и, очевидно, по разной технологии. Факт, что высокотемпературные смолы оказывают более выраженное канцерогенное действие, чем низкотемпературные, был подтвержден в дальнейшем и рядом других исследователей [Э. Кеннеуэй, 1925а; Дж. Туорт и Г. Лис (Twort, Lyth, 1939) и др.]. И. Беренблюм и Дж. Бонзер установили, что доменная смола оказывает слабое канцерогенное действие на мышей (С. Генри, 1946).

Э. Кеннеуэй (1925) показал, что смолы, полученные из одного сорта каменного угля при разных температурах (450°, 560°, 1250°), обладали различной канцерогенной активностью. Первая смола не вызвала рака, но у мышей возникли в небольшом количестве папилломы. Вторая смола была лишь немного менее канцерогенной по сравнению с третьей — обе вызвали у ряда мышей рак и значительное количество папиллом. Кеннеуэй делает из этого вывод, что канцерогенная активность нарастает быстро в пределах между 450 и 560° и в дальнейшем увеличивается медленно.

Г. Блох и В. Дрейфусс (1921) установили, что наиболее резкой канцерогенной активностью обладает фракция смолы, кипящая выше 300°С, не содержащая азота, кислотных и щелочных составных частей. Дальнейшие исследования Э. Кеннеуэя (1924) показали выраженное канцерогенное действие пека на мышей и привели к заключению, что канцерогенной активностью обладают лишь тяжелые фракции каменноугольной смолы — креозотовое масло, антраценовое масло и пек.

Креозотовое масло оказалось канцерогенным в опытах У. Лижинского, У. Саффиотти и Ф. Шубика (Lijinsky, Saffiotti, Shubik, 1957), Ф. Ро, Д. Бош и Р. Баутуелла (1958), Р. Баутуелла и Д. Бош (1958), У. Пела и А. Кэммера (Poel, Kammer, 1957) и др.

Антраценовое масло вызвало как в опытах О. Тейчлендера (1923), так и Э. Кеннеуэя (1924) по одному случаю рака у небольшого количества оставшихся в живых мышей. В опытах Д. Шапиро (1933) папилломы у кроликов возникали от антраценового масла почти так же быстро, как от сырой каменноугольной смолы. А. Лакассань, Ж. Рюдали и Н. Быу-Хой (Lacassagne, Rudali, Buu-Hoi, 1945) изучали канцерогенную активность разных фракций антраценового масла и установили, что наибольшую активность (в опытах на мышах) проявляет неомыляемая фракция и что кислоты и фенолы ослабляют действие цельного продукта. Чистый антрацен оказал при подкожном введении крысам слабое бластомогенное действие при длительном латентном периоде (Д. Шмэль [Schmähl, 1955)]. О. Тейчлендер (1923) установил, что пек из газовой смолы обладает почти

таким же канцерогенным действием, как цельная смола. Канцерогенными для мышей оказались также некоторые лечебные препараты из каменноугольной смолы, применяемые в дерматологической практике [А. Штернберг (Sternberg, 1923)].

Нефть и нефтепродукты

Экспериментальное изучение канцерогенного действия нефти и продуктов ее переработки, проводившееся в Англии и в Советском Союзе различными исследователями, показало, что нефть и продукты ее переработки обладают значительно менее выраженной канцерогенной активностью по отношению к мышам и кроликам, чем продукты переработки каменного угля.

Уже А. Лейч (Leitch, 1924), а в дальнейшем Ч. Туорт и Дж. Туорт (Twort, Twort, 1928, 1930) и Ч. Туорт и Г. Инг (Twort, Ing, 1928, 1928а) показали, что канцерогенное действие нефтепродуктов зависит от месторождения нефти. Наиболее канцерогенными являются венесуэльские и калифорнийские нефти и наименее канцерогенными — нефти из Техаса, Пенсильвании и с Кавказа. Некоторые легкие нефтяные текстильные масла оказались в опытах Туортов более канцерогенными, чем тяжелые индустриальные масла (очищавшиеся более концентрированной серной кислотой, которая снижает канцерогенную активность). Ф. Вуд (Wood, 1930) выявил бластомогенное действие тяжелых смазочных масел из американской нефти и отсутствие такового у очищенных нефтяных масел.

Советские исследователи (И. И. Широкогоров, 1926, 1929, 1931; Г. С. Лейтман, 1931; И. Исмаил-Заде, 1930; Н. М. Колесников, 1934, 1935, и др.) установили в опытах на кроликах канцерогенное действие тяжелых фракций нефти (нефтяного пека и нефтяных смол). Продукты пиролиза нефти изучали М. М. Патес (1951, 1952), А. Г. Богдатьева и Д. Я. Вид (1951, 1954, 1955, 1957). В опытах М. М. Патес пиролизные смолы из грозненской, краснодарской и дрогобычской нефти оказывали выраженное канцерогенное действие. А. Г. Богдатьева и Д. Я. Вид в ряде работ сообщают об опытах с 16 продуктами пиролиза нефти, в которых опухоли не были получены.

В современных условиях имеют большое значение исследования канцерогенного действия нефтяных смазочных и охлаждающих масел, широко применяемых в разных отраслях народного хозяйства. О. Г. Прокофьева (1938) установила, что охлаждающая смесь «сульфофрезол» вызывает как доброкачественные, так и злокачественные опухоли кожи у мышей. «Эмульсол» оказался неканцерогенным (Р. И. Верховская, 1941). Также неканцерогенными были три образца рафинированных минеральных масел (О. Г. Прокофьева, 1955).

В Англии были в последние годы подвергнуты эксперимен-

тальному исследованию нефтепродукты (смазочные масла), получаемые при вакуумной дистилляции при невысоких температурах (в пересчете на атмосферное давление — 550°С) (У. Смит, 1952), вызвавшие ряд случаев профессиональных опухолей кожи. Ч. Крайкшэнк и Дж. Скуайр (1950) установили бластомогенное действие минерального охлаждающего масла на кроликов, тогда как у белых мышей это масло опухолей не вызвало. Дж. Гильмэн и С. Веселинович (Gilman, Vesselinovitch, 1955, 1956) установили, что растворимое охлаждающее масло, содержащее 45% сульфированного минерального масла, вызывает у значительного количества белых мышей рак.

В США проведены обширные исследования [У. Смит, Д. Сандерлэнд, К. Сугиура (Smith, Sunderland, Sugiura, 1951); Д. Сандерлэнд, У. Смит, К. Сугиура, 1951; К. Сугиура, У. Смит, Д. Сандерлэнд, 1956] для выяснения канцерогенного действия продуктов каталитического крекинга нефти. Было установлено, что масла, содержащие фракции, перегоняющиеся выше 371°С, обладают канцерогенным действием на кожу мышей, кроликов и макак резусов. Ф. Шубик и У. Сафиотти (Shubik, Saffiotti, 1955) установили, что низкокипящие масла каталитического крекинга нефти оказывают слабое канцерогенное и выраженное коканцерогенное действие на подопытных животных (мышей и кроликов).

Продукты переработки горючих сланцев

Эксперименты по воспроизведению на животных опухолей кожи, вызываемых продуктами переработки шотландских сланцев, были проведены в Англии.

А. Лейч (1922) смазывал мышей разными фракциями сланцевой смолы, встречающимися в сланцеперерабатывающей промышленности, и выявил, что из 74 мышей, переживших 100 дней опыта (в опыт было взято 300 мышей), у 34 развились опухоли, у 30 — папилломы, а у 4 — злокачественные опухоли. В дальнейших работах А. Лейч (1923, 1924) показал, что сланцевые смазочные масла обладают также канцерогенным действием.

Эти данные подтвердили Ч. Туорт и Г. Инг (1928), изучив сланцевые масла, применяемые в хлопкопрядильной промышленности для смазывания веретен. Они провели также поиски наиболее канцерогенных фракций разных смазочных масел и установили, что в нефтяных маслах действующие начала находятся в тяжелых фракциях, тогда как в сланцевом масле наиболее выраженное канцерогенное действие оказывают среднетемпературные фракции, а остаток (асфальтовый) обладает весьма слабой активностью. Авторы приходят к заключению, что очищенное сланцевое смазочное масло, которое смешивается с нефтяными маслами при употреблении на хлопкопрядильных предприятиях, оказывает такое же канцерогенное действие, как

некоторые пробы каменноугольной газовой смолы (не самые активные).

Приведенные выше экспериментальные данные свидетельствуют о выраженной канцерогенной активности высокотемпературных продуктов переработки каменного угля. Несколько слабее действуют продукты, получаемые из шотландских сланцев (даже очищенные смазочные масла), и наименее канцерогенными являются нефтепродукты, причем среди нефтяных смазочных и охлаждающих масел имеются масла, которые, не вызывая опухолей у мышей, оказывают бластомогенное действие на кроликов.

5. Некоторые общие вопросы канцерогенного действия продуктов переработки горючих ископаемых

Обширный фактический материал, накопленный при изучении профессиональных опухолей кожи и путем экспериментального исследования канцерогенного действия соответствующих продуктов переработки горючих ископаемых, позволяет сделать ряд обобщений, имеющих значение как для дальнейших исследований в этом направлении, так и для проведения в жизнь уже на данном этапе различных мер предупреждения профессиональных опухолей.

Сравнивая канцерогенную активность различных продуктов переработки горючих ископаемых, вызывающих у человека опухоли кожи, можно считать твердо установленным, что наиболее активными являются продукты термолиза каменного угля, слабее действуют сланцепродукты и наименее канцерогенными являются нефтепродукты.

Р. Экардт (Eckardt, 1957) приводит сравнительные данные Ч. Туорта и Дж.Туорта, выражающих сравнительную канцерогенную активность в баллах следующим образом:

Каменноугольная смола	94
Сланцевое масло	48
Каменноугольный пек	24
Калифорнийская нефть	3
Пенсильванская нефть	0,1

Нефтепродукты различных месторождений отличаются по степени канцерогенной активности [А. Лейч, 1924; Ч. Туорт и Г. Инг, 1928; Ч. Туорт и Дж. Туорт, 1930; С. Пеллер, 1952; Ф. Коумбс (Combes, 1954) и др.]. Наименее канцерогенными считаются, в частности, кавказские нефти. Продукты переработки каменного угля разных месторождений также, по-видимому, отличаются по канцерогенной активности (Ф. Росс, 1948; И. С. Малиновский,

1930; В. Хюпер, 1942, и др.). Высказываются и противоположные мнения (В. Фишер, 1956, стр. 372), что различие канцерогенной активности аналогичных продуктов зависит не от месторождения, а от технологии переработки.

Несомненно, особенности технологии переработки горючих ископаемых, главным образом температурный режим, имеют более существенное значение, чем месторождение.

Уже опыты Э. Кеннеуэя (1925) показали, что при сухой перегонке при высоких температурах (порядка 800—1000°С) можно из различных органических веществ получить канцерогенные смолистые продукты. Практика показывает, что именно высокотемпературные каменноугольные смолы (газовая смола из горизонтальных реторт и коксовая смола) являются наиболее канцерогенными как для человека, так и в опытах на животных (см. выше), хотя И. Хеллер (1930) и подчеркивает, что газовая смола является значительно более канцерогенной, чем коксовая смола.

Сугубое внимание заслуживают, однако, факты, свидетельствующие о канцерогенном действии среднетемпературных продуктов. Так, У. Дженкинс (1948) обнаружил значительное количество случаев профессиональных опухолей кожи у рабочих, изготовлявших коалит, причем каменный уголь перерабатывается при температуре 600—620°С. Частота опухолей у этих рабочих была такой же, как у смолоперегонщиков, и значительно выше, чем у рабочих по выработке газа. В этой связи следует вспомнить опыты Э. Кеннеуэя (1925), в которых он показал, что смолы, полученные из каменного угля при температурах 560°С и 1250°С, обладают почти одинаковым канцерогенным действием и что вторая смола (1250°С) лишь немного более активная. Смола, полученная при 450°С, оказалась значительно менее активной.

Переработка горючих сланцев в Шотландии происходила при температурах порядка 700—900°С, но В. Хюпер (1942, стр. 78 и 145) указывает, что сланец перегонялся при 510—704°С и что в результате получалась низкотемпературная смола.

Нефтепродукты получаются при еще более низких температурах. У. Смит (1952), приводя данные об английских минеральных маслах, оказывающих канцерогенное действие на кожу человека, кратко описывает технологию получения этих масел. Сырая нефть подвергается вакуумной дистилляции (20 мм ртутного столба, 350°С), что означает 550°С при атмосферном давлении. Американские нефтепродукты, оказывающие канцерогенное действие на мышей, кроликов и макак резусов, получены при каталитическом крекинге с алюмосиликатным катализатором при температуре до 510°С.

Из этого видно, что не только высокотемпературная переработка (коксование, газификация), но и полукоксование и крекинг при более низких температурах дают канцерогенные продукты.

Содержание чистых канцерогенных соединений в продуктах переработки горючих ископаемых заслуживает специального рассмотрения, так как этот вопрос имеет большое практическое значение и представляет значительный теоретический интерес. Следует уточнить, в какой степени можно в практике опираться на данные о содержании в разных продуктах чистых канцерогенных соединений, в первую очередь 3,4-бензпирена, при проведении профилактических мероприятий.

Поиски чистых канцерогенных соединений в каменноугольной смоле были начаты вскоре после установления ее канцерогенного действия на животных. В ретроспективных статьях И. Хайджер (Hieger, 1947) и Э. Кеннеуэй (1955) излагают подробности серии исследований, в результате которых в 1930—1931 годах из каменноугольной смолы было выделено первое химически чистое канцерогенное соединение — 3,4-бензпирен. В основу этих исследований легли факты, установленные швейцарскими учеными Б. Блохом и В. Дрейфуссом (1921) и Б. Блохом и Ф. Видмером (Bloch, Widmer, 1926), которые показали, что наиболее канцерогенной частью каменноугольной смолы является фракция, кипящая выше 300°С, не содержащая азота и освобожденная от щелочей и фенолов. В 1922 году Э. Кеннеуэй приступил к исследованию различных фракций каменноугольной смолы и установил (Э. Кеннеуэй, 1924), что канцерогенным действием обладают ароматические углеводороды. В дальнейшем ему совместно с химиками И. Хайджером, Дж. Куком (Cook) и Ч. Хьюеттом (Hewett) и с физиком У. Мейнордом (Maineord) удалось путем сопоставления физико-химических свойств и биологического действия синтетических ароматических углеводородов и выделенных из большого количества каменноугольной смолы чистых соединений установить, что именно 3,4-бензпирен является главным соединением, ответственным за канцерогенное действие на подопытных животных каменноугольной смолы. Были получены также первые синтетические канцерогенные соединения (1,2,5,6-дибензантрацен и др.), что ознаменовало начало новой эпохи в экспериментальной онкологии. Кроме 3,4-бензпирена, в каменноугольной смоле был обнаружен 1,2-бензпирен (не обладающий канцерогенным действием) и 1,2-бензантрацен, оказывающий слабое канцерогенное действие на животных (Дж. Хартуэлл, Hartwell, 1951). Это соединение имеет большое значение как исходное для ряда активных канцерогенных соединений (9, 10-диметил-1,2-бензантрацен, 1,2,5,6-дибензантрацен и др.). В опытах П. Стейнера и Дж. Эджкомба (Steiner, Edgcomb, 1952) 1,2-бензантрацен оказал выраженное канцерогенное действие при введении под кожу мышам C_{57} черные.

Кроме 3,4-бензпирена, в каменноугольной смоле были обнаружены и другие активные канцерогенные соединения. Так, Дж. Кук и Н. Перси (Cook, Percy, 1945) выделили из каменно-

угольного пека 1,12-бензперилен. И. Беренблюм и Р. Шенталь (Berenblum, Schoental, 1947) установили, что несколько хроматографических фракций каменноугольной смолы, не содержащих 3,4-бензпирена, вызывают рак кожи у мышей, а одна фракция, не содержащая 3,4-бензпирена и неканцерогенная для мышей, была резко канцерогенной для кроликов. Р. Шенталь (1958) изолировала из каменноугольной смолы 3,4,9,10-дибензпирен и идентифицировала его по синтетическому соединению, канцерогенное действие которого было установлено Э. Кларом в опытах на мышах и на кроликах и подтверждено А. Лакасанем с сотрудниками (Lacassagne, Zajdela, Buu-Hoi, 1957). Н. Быу-Хой (Buu-Hoi, 1958) выделил из высококипящей фракции каменноугольного пека 3,4,8,9-дибензпирен, резкое канцерогенное действие которого было изучено в лаборатории Л. М. Шабада Г. Э. Клейненбергом (1938) и другими исследователями.

Содержание 3,4-бензпирена в каменноугольной смоле колеблется в больших пределах — от 0,01—0,47% [Г. Мишер с соавторами (Miescher, Almasy, Zehender, 1942)] до 1,5% (И. Беренблюм и Р. Шенталь, 1943). Ж. Фирке и А. Малтер (Firket, Malter, 1940) сообщают, что английская смола содержит 0,3%, кокерилская — 0,2—0,3% и немецкая смола — следы 3,4-бензпирена.

В продуктах переработки н е ф т и 3,4-бензпирен долгое время не был обнаружен. [У. Смит, 1952; Ч. Крукшэнк и Дж. Сквайр, 1950; Д. Хэмер (Hamer, 1954); Ф. Коумбс (Combes, 1954); Дж. Гильмэн и С. Веселинович, 1955, и др.]. В английских нефтяных смазочных маслах, вызывающих опухоли кожи у человека, бёрмингэмская группа ученых (Сквайр, Крайкшэнк, Удхауз) проводила поиски канцерогенных соединений. Были получены хризен с длинной алифатической боковой цепью и 4 кристаллических соединения (из них 2 ароматических), которые не удалось идентифицировать. Поиски 3,4-бензпирена остались безрезультатными (У. Смит, 1952).

Г. Фишер, У. Пристли, Л. Ибай, Дж. Уонлес, Дж. Ренер и Н. Линден (Fischer, Priestley, Eby, Wanless, Rehner, Linden, 1951) проводили изучение химического состава американских высококипящих масел, полученных при каталитическом крекинге нефти и оказавших канцерогенное действие на мышей, кроликов и макак (У. Смит и соавторы, 1951). Кроме ранее найденных аценафтена, флуорена, антрацена, фенантрена и пирена, авторы обнаружили 6-(или 5-) изопропил-1,2-бензантрацен, канцерогенный для мышей, и метил-хризен. Лишь в 1955 году Тайе, Граф и Хортон (Tye, Graf, Horton, 1955) сообщили об обнаружении в одной фракции масла, полученного путем крекинга нефти, 3,4-бензпирена, а П. П. Дикун (1958) определил в мазуте прямой гонки 3,4-бензпирен.

Таким образом, 3,4-бензпирен был выявлен в единичных нефтепродуктах, тогда как в тех, которые вызывают профессиональ-

ный рак у человека, 3,4-бензпирена нет и их канцерогенное действие следует приписать другим соединениям.

Кук, Кэрузерс и Удхауз (1958) установили в кувейтской нефти наличие ряда полициклических ароматических углеводородов, которые, возможно, являются причиной опухолей, выявленных в опытах на животных.

В продуктах переработки шотландских сланцев (синее масло — одна из фракций перегонки сланцевой смолы) 3,4-бензпирен был обнаружен И. Беренблюмом и Р. Шенталь (1943) при помощи хроматографии и флюоресцентной спектрографии в количестве 0,01%. Опираясь на прежние опыты, авторы считают, что такое содержание 3,4-бензпирена может быть ответственным лишь за небольшую долю канцерогенного действия сланцевого масла. Кроме того, было установлено, что фракция синего сланцевого масла, не содержащая 3,4-бензпирена, оказала наиболее выраженное канцерогенное действие на мышей.

Исходя из вышеизложенных данных, ясно, что 3,4-бензпирен не является единственным канцерогенным соединением в продуктах переработки горючих ископаемых, хотя это соединение рассматривается как наиболее важное. По мнению некоторых авторов (например, Г. Мишер, Ф. Алмази и Ф. Цеендер, 1942), канцерогенная активность смол пропорциональна содержанию 3,4-бензпирена. Несомненно, однако, что канцерогенные для человека, мышей, кроликов и макак нефтепродукты не содержат 3,4-бензпирена и что в каменноугольной и сланцевых смолах имеются, кроме 3,4-бензпирена, другие соединения, оказывающие на подопытных животных резкое канцерогенное действие. В таком же смысле следует расценивать данные У. Лижинского, У. Саффиотти и Ф. Шубика (1957), установивших, что содержание 3,4-бензпирена в креозотовом масле недостаточное, чтобы объяснить его канцерогенные свойства, и Е. Домогалиной (1954), показавшей, что у мышей возникает рак кожи от антраценового масла и его фракций, не содержащих 3,4-бензпирена.

В связи с наблюдениями, что разные смолы и их фракции, а также 3,4-бензпирен оказывают на различные виды подопытных животных неодинаково выраженное канцерогенное действие, встает чрезвычайно важный вопрос — можно ли считать 3,4-бензпирен, если даже не единственным, то хотя бы важнейшим канцерогенным соединением, вызывающим у человека профессиональные опухоли?

До настоящего времени бесспорных доказательств канцерогенного действия 3,4-бензпирена на человека не имеется. Единственные в своем роде эксперименты на людях провели Дж. Коттини и Дж. Мадзоне (Cottini, Mazzone, 1939). Они смазывали ежедневно кожу 26 дерматологических больных однопроцентным раствором 3,4-бензпирена в бензоле в течение разных периодов (до 4 месяцев) и получали на коже эритему, пигментацию, шелушение и бородавки. Возможно, что при дальнейшем

смазывании развился бы рак, но это остается только предположением. Э. Клар (Klar, 1938) описывает возникшую у него самого на предплечье опухоль кожи, которая начала развиваться спустя 3 месяца после того, как он проводил смазывание кожи мышей 0,25% раствором 3,4-бензпирена в бензоле. При гистологическом исследовании удаленная опухоль оказалась доброкачественной эпителиомой. В данном случае сомнение относительно причинной связи вызывает как короткий скрытый период (3 месяца), так и исключительность этого сообщения, если учесть сотни экспериментов с 3,4-бензпиреном, проводившиеся в разных странах. Н. Купер (Cooper, 1956) смазывал кожу добровольцев раствором 3,4-бензпирена, каменноугольной смолой и канцерогенными для животных нефтепродуктами. Спустя 6 дней делали биопсию кожи и обнаруживали характерное предопухолевое увеличение ядрышек эпидермальных клеток, возникшее в наибольшей степени от канцерогенных смолистых продуктов.

Приведенные выше данные о нефтепродуктах, не содержащих 3,4-бензпирена и вместе с тем вызывающих у людей профессиональные опухоли кожи, свидетельствуют по меньшей мере о том, что присутствие 3,4-бензпирена не является обязательным в канцерогенном для человека продукте. Несомненно, имеют значение и другие, возможно более слабые или совсем не активные для наших обычных лабораторных животных соединения.

Известно, что 3,4-бензпирен оказывает далеко не одинаковое действие на разные виды животных. На кроликов он действует слабее, чем цельная каменноугольная смола, тогда как на мышей действие смолы и 3,4-бензпирена в общих чертах одинаковое (И. Беренблюм, 1954, и др.). На коже крыс, собак, обезьян 3,4-бензпирен вообще не вызывает опухолей. А. Бутенандт и Г. Данненберг (Butenandt, Dannenberg, 1956) указывают, что у обезьян не получены опухоли канцерогенными ароматическими углеводородами. Американские продукты каталитического крекинга нефти вызвали, однако, опухоли у всех бывших в опыте макак резусов (К. Сугиура и соавторы, 1956) и у 3-х из них — рак кожи. Следовательно, в этих нефтепродуктах действовало, так же как и в английских, какое-то другое соединение, возможно и не ароматическое.

Таким образом, в настоящее время остается неясным, является ли 3,4-бензпирен для человека таким же активным канцерогенным соединением, как для мыши. Единственным путем выявления сравнительной канцерогенной активности разных соединений, в том числе и 3,4-бензпирена, является постановка обширных исследований на многочисленных видах животных, включая человекообразных обезьян. Такой эволюционно-патологический эксперимент сможет дать наиболее четкие результаты, которые смогут быть основой также для оценки значения для человека содержания того или иного канцерогенного соедине-

ния в исследуемом продукте и для правильного толкования испытаний на лабораторных животных.

Нельзя не согласиться с Ф. Шубиком (Shubik, 1955), указывающим, что точка зрения, по которой 3,4-бензпирен является единственным канцерогенным агентом, имеющим значение для человека, скорее тормозит решение проблемы, так как должно быть идентифицировано еще немало канцерогенных агентов.

С практической точки зрения следует в современных условиях оценивать содержание 3,4-бензпирена следующим образом. Количественное определение содержания 3,4-бензпирена дает представление о степени канцерогенной активности неизвестного продукта по отношению к мыши. Кроме того, могут быть продукты или их фракции, не содержащие 3,4-бензпирена, но также (или еще более) канцерогенные для мыши. Содержание 3,4-бензпирена можно рассматривать как ориентировочный показатель наличия целой группы соединений, из которых какие-то (возможно, что и сам 3,4-бензпирен) обладают канцерогенным действием на человека. Об этом свидетельствуют наблюдения, что профессиональные опухоли встречаются чаще при соприкосновении с продуктами, содержащими больше 3,4-бензпирена. С другой стороны, как уже указывалось, продукты, не содержащие 3,4-бензпирена (английские нефтяные масла), также вызывают у человека опухоли.

Длительность экспозиции канцерогенному агенту имеет существенное значение в проблеме канцерогенного действия продуктов переработки горючих ископаемых. Известно, что профессиональные опухоли возникают лишь после многолетнего контакта рабочих с канцерогенным продуктом. До появления профессиональных опухолей может, кроме того, пройти длительный период времени, в течение которого рабочий уже не соприкасается с канцерогенным фактором. Латентный (скрытый) период, в который входит также время экспозиции, может достигать нескольких десятков лет. Наличие длительного скрытого периода может в ряде случаев привести к тому, что связь между причинным фактором и возникшей опухолью остается невыясненной, и опухоль может трактоваться как непрофессиональная, особенно если рабочий сменил место работы или ушел на пенсию и подробный профессиональный анамнез не собирается. С другой стороны, новые предприятия, на которых рабочие соприкасаются в течение многих лет с канцерогенными продуктами, могут, из-за отсутствия случаев профессиональных опухолей, длительное время считаться неопасными с точки зрения возможности возникновения профессионального рака, и необходимые меры профилактики не будут вовремя приняты.

Латентный период может быть очень длинным. С. Генри (1947) указывает срок в 73 года (включая 23 года после окончания работы) от начала контакта с каменноугольной смолой. Наблюда-

лись, однако, и очень короткие латентные периоды. С. Генри отмечал появление рака спустя 10 месяцев, а папиллом — спустя 8 месяцев от начала контакта с каменноугольной смолой и пеком. Ф. Росс (1947) указывает, что папиллома и пековая бородавка могут появиться даже спустя 6 месяцев, а рак — спустя 8 месяцев от начала контакта, хотя, как правило, латентный период длится дольше. При работе со сланцевыми маслами самый короткий латентный период по С. Генри (1947) был 4 года, а при минеральном масле — 8 лет, а самый длинный — 75 лет.

В табл. 7 указаны латентные периоды (средние и пределы) появления профессиональных опухолей кожи при работе с различными продуктами.

Таблица 7

Латентные периоды профессиональных опухолей кожи *

Агент	Средний латентный период (в годах)	Пределы латентного периода (в годах)
Каменноугольная смола	20—24	1 - 50
Креозотовое масло	25	15—40
Минеральное масло	50—54	4—75
Сырое парафиновое масло	15—18	3—35
Солнечная радиация	20—30	15—40
Рентгеновы лучи	7	1—12

* Дано по В. Хюперу (1957б).

Важно подчеркнуть, что с повышением стажа работы (т. е. с удлинением экспозиции) повышается, как правило, частота случаев профессиональных опухолей кожи. В. Хюпер (1942, 1954) приводит данные А. Сладдена от 1928 года о наличии у 100% рабочих, соприкасавшихся с продуктами переработки каменного угля в течение 40 и более лет, профессиональных опухолей. В последнее время аналогичные данные привел Р. Фишер (1953) — см. табл. 8, в которой учтены как злокачественные, так и доброкачественные опухоли.

Как видно из табл. 7 и других данных, длительность латентного периода зависит от степени канцерогенной активности продукта. Кроме того, имеет решающее значение интенсивность контакта — конечный эффект определяется общей дозой попавшего на кожу канцерогенного продукта.

В условиях эксперимента длительность латентного периода имеет наряду с количеством животных, у которых возникают опухоли, ведущее значение для определения канцерогенной активности изучаемых продуктов при условии достаточно точной дозировки наносимого на кожу продукта. Например, в опытах Ч. Туорта и Г. Инга (1928) обычная газовая смола вызывала у

Таблица 8

Частота опухолей у рабочих по дистилляции каменноугольной смолы в связи со стажем *

Экспозиция в годах	Общее количество рабочих	Из них с опухолями	% рабочих с опухолями
0— 4	98	5	5
5— 9	30	5	17
10—14	28	9	32
15—19	19	9	47
20—24	28	14	50
25—29	10	5	50
30—34	18	11	61
35—39	5	3	60
40—44	3	3	100
45	2	2	100
Всего	241	66	27,38

* Дано по Г. Фишеру (1953).

мышей первые опухоли спустя 12—16 недель, сланцевое смазочное масло — спустя 17 недель, а калифорнийская нефть — спустя 19 недель, причем общее количество опухолей было значительно меньше, чем от первых двух продуктов.

Возраст и пол не имеют решающего значения при возникновении профессиональных или экспериментальных опухолей.

Правильно указывает Р. Уиллис (1953, стр. 196), что рак является болезнью пожилых, но не потому, что старческие ткани «предрасположены» к раку, а по той причине, что обычно проходит длительный латентный период между воздействием канцерогенных стимуляторов и развитием опухоли.

Несомненно, что при начале контакта с канцерогенным воздействием в более раннем возрасте профессиональный рак проявляется раньше. Это подтверждают многочисленные сведения о раке трубочистов, встречавшемся в более раннем возрасте, когда в ученики трубочистов брались маленькие мальчики (В. Хюпер, 1942, и др.).

Почти все случаи профессионального рака кожи отмечены у мужчин, но это не обусловлено половыми различиями, а зависит от того, что в соответствующих профессиях работает очень мало женщин. А. Сомерфорд (Somerford, 1935) описывает, однако, хотя и немногочисленные, но несомненные случаи профессионального рака кожи у женщин, вызванного в Англии минеральными маслами. С. Генри (1947) приводит данные о 3-х случаях рака внешних половых органов у женщин, работавших в хлопкопрядильных предприятиях, и сообщает в 1955 году (С. Генри, 1955) дополнительные данные о 4 случаях рака кожи у женщин от воздействия продуктов переработки каменного угля.

При экспериментальном канцерогенезе, вызываемом нанесением на кожу канцерогенных агентов или другими путями, разными авторами отмечались некоторые половые различия, но какой-либо определенной зависимости развития опухолей от пола животного не обнаружено (И. Беренблюм, 1954, и др.).

6. Патоморфология опухолей, вызываемых продуктами переработки горючих ископаемых

Профессиональные опухоли кожи ничем характерным от непрофессиональных эпителиальных опухолей кожи не отличаются. При макроскопическом исследовании отмечаются, однако, некоторые особенности, зависящие от продукта, вызвавшего опухоли.

Продукты переработки каменного угля, особенно пек, вызывают фолликулит, фурункулез, эпидермальную пролиферацию, фотосенсибилизацию и меланоз (Л. Шварц, Л. Тулипан и Д. Бёрмингем, 1957). По В. Хюперу (1957а) каменноугольная смола вызывает изменения кожи, подразделяемые на 3 группы: 1) острые и хронические воспалительные процессы от химического и фотохимического раздражения (эритродерма, дерматит, фолликулит); 2) пигментные поражения кожи (меланоз, лейкодерма); 3) гиперпластические и неопластические, доброкачественные и злокачественные изменения (гиперкератозы, интраэпидермальные папулы, бородавки, папилломы на ножке или на широком основании, кожный рог, рак). Эти процессы развиваются на фоне атрофических и гиперпластических изменений кожи.

При воздействии нефтепродуктов кожные поражения в общих чертах такие же (В. Хюпер, 1957а), но нарушения пигментного обмена отмечаются реже (Л. Шварц и соавторы, 1957). Охлаждающие масла вызывают экзематозные поражения, папилломы, иногда меланоз, но наиболее часто акне и фолликулит.

Поражения кожи в шотландской сланцевой промышленности описывает А. Скотт (1922, 1923), указывая на многообразие кожных изменений у рабочих. Наряду с комедонами, фолликулитом, простой эритемой и пустулезным дерматитом отмечаются поражения. имеющие отношение к возникновению рака, как пустулезный дерматит и эритематозный дерматит.

Ф. Росс (1948) относит к опухолевым поражениям кератоз, папиллому и рак, причем под кератозом подразумеваются плоские возвышения в коже с поперечником от 1 до 5 мм. Из общего количества наблюдавшихся им у рабочих (соприкасающихся с каменноугольной смолой и пеком) 149 подобных поражений было 102 случая папиллом, 31 случай кератоза и 16 случаев рака кожи.

При макроскопическом осмотре часто бывает трудно определить, имеет ли место доброкачественная опухоль или она уже перешла в рак (Р. Фишер, 1953).

Профессиональные опухоли кожи, как правило, располагаются на типичных местах. Такими являются открытые участки кожи, на которые попадает канцерогенный продукт, или закрытые одеждой, как кожа мошонки и другие участки, где происходит трение пропитанной смолистым продуктом или маслом спецодеждой и где кожа ввиду анатомических особенностей легко подвергается мацерации [А. Скотт, 1922; М. Берг (Berg, 1925); Ф. Росс, 1948; Р. Фишер, 1953, и др.]

Следует принять во внимание, что нередко профессиональный рак кожи возникает в виде множественных опухолей, появляющихся одновременно или в разное время. Р. Фишер (1953) приводит, например, случай, когда у одного 49-летнего рабочего (стаж 26 лет) было 63 (!) опухоли, в том числе и доброкачественные, у другого — 54. Всего у 66 рабочих было вместе 422 различных опухоли, а у 14 рабочих было по 10 опухолей и более. У. Дженкинс (1948) указывает, что у одного рабочего в 27 лет (стаж 13 лет) было ранее 6 поражений на мошонке, а во время обследования обнаружилось еще 2 новых очага рака. Множественные раковые опухоли от действия охлаждающих масел описывает Э. Мастроматтео (1955). Подобные данные имеются и у других авторов.

Микроскопическое строение профессиональных опухолей и гиперпластических процессов кожи не имеет никаких особенностей по сравнению с непрофессиональными опухолями. Большинство авторов (В. Хюпер, 1942; Р. Уиллис, 1953, и др.) указывает, что профессиональный рак кожи, вызываемый продуктами переработки горючих ископаемых, в подавляющем большинстве случаев является ороговевающим плоскоклеточным раком. Л. Шварц и соавторы (1957) подчеркивают, однако, что из злокачественных профессиональных опухолей кожи 60% является базальноклеточным раком, 34% — плоскоклеточным раком и 6% — смешанным типом рака. Среди непрофессиональных опухолей кожи базальноклеточный рак встречается чаще, чем плоскоклеточный рак (А. Сомерфорд, 1935; А. П. Шанин, 1952; А. В. Чаклин и В. Л. Мцхветадзе, 1957, и др.).

По гистологическому строению плоскоклеточный рак кожи может иметь несколько разновидностей соответственно степени дифференциации. Разные авторы [Н. Фут (Foot, 1951); У. Левер (Lever, 1958); Т. Уиллис, 1953; А. Грейтер и Г. Тритч (Greither, Tritsch, 1957) и др.] приводят различные классификации и номенклатуру. Наиболее приемлемой следует признать классификацию Р. Уиллиса и Н. Фута не стремясь к точному математическому определению степени дифференциации по Бродерсу (У. Левер, 1958).

Целесообразно подразделять плоскоклеточный рак на орого-

вевающий и неороговевающий тип (как у А. П. Шанина, 1952) и наиболее дедифференцированный веретенообразноклеточный рак рассматривать отдельно как третий тип. Такая градация является известной основой для суждения о степени злокачественности опухоли.

Базальноклеточный рак, имеющий дизонтогенетическое происхождение (М. Ф. Глазунов, 1933, 1947а), по-видимому, может развиваться под воздействием канцерогенных агентов внешней среды (солнечный свет и т. д.). Очевидно, и продукты переработки горючих ископаемых могут дать толчок для развития рака из тканевого зачатка. По У. Леверу (1958) базальноклеточные эпителиомы можно подразделить на недифференцированные и дифференцированные опухоли.

Экспериментальные опухоли, вызываемые канцерогенными продуктами переработки горючих ископаемых, в общих чертах не отличаются по морфологическим признакам от профессиональных опухолей кожи у человека [Г. Домагк (Domagk, 1956) и др.]. Характерным является и то, что различные продукты переработки горючих ископаемых обусловливают развитие почти одинаковых опухолевых процессов на коже мышей и кроликов. Например, Д. Сандерлэнд, У. Смит и К. Сугиура (1951), которые подробно изучили морфологию опухолей, возникших у мышей от воздействия 90 разных нефтепродуктов, приходят к выводу, что соответствия между характером изучаемого продукта и структурой опухолей кожи отметить не удается. К таким же выводам пришли и другие исследователи (Л. М. Шабад, 1947; В. Хюпер, 1942; Г. Домагк, 1956, и др.).

В начальной стадии смазывания на коже подопытных животных проявляются признаки воспаления — покраснение, шелушение, облысение, появляются трещины и язвочки, заживающие под струпом. В дальнейшем кожа атрофируется, становится сухой и гладкой. Как правило, шерсть отрастает вновь, что может, чередуясь с облысением, повторяться несколько раз. На фоне атрофических изменений, нередко соединенных с явлениями гиперкератоза, начинают появляться гиперпластические изменения эпидермиса. Возникающие небольшие гладкие, слегка выпуклые бляшки вскоре превращаются в бородавчатые папилломатозные опухоли, имеющие тонкую ножку или широкое основание. Некоторые папилломы отпадают (травма) или подвергаются обратному развитию, другие растут дальше, приобретают дольчатое строение, верхушки становятся бугристыми и часть таких опухолей подвергается быстрому ороговению. Ороговевшие опухоли принимают нередко характерную коническую форму и приобретают вид так называемого кожного рога.

Малигнизация папиллом может быть в части случаев отмечена при макроскопическом осмотре. У основания папиллом, чаще с одной стороны, начинает разрастаться опухолевая ткань в виде валика под кожей. В некоторых случаях центральная

часть отпадает и образуется раковая язва с приподнятыми подрытыми краями и неровным, покрытым грязно-кровянистым экссудатом дном. Опухоли нередко развиваются на границе смазывавшегося участка со здоровой кожей.

Как правило, можно проследить развитие раковой опухоли из предшествующей папилломы, нередко, однако, раковая опухоль возникает как бы непосредственно из неизмененного эпителия. Большинство авторов допускает возможность, что предшествовавшая доброкачественная стадия проходит в таких случаях незаметно или что разрастание эпидермиса происходило в глубь кожи и не было замечено при осмотрах. Во всяком случае господствует убеждение, что злокачественной стадии непременно предшествует доброкачественное разрастание.

Микроскопические изменения описаны многочисленными исследователями, начиная от К. Ямагива и К. Ичикава (1917). Подробные описания дают Х. Цуцуй (Tsutsui, 1918), Г. Дельман (1921), Б. Блох и В. Дрейфусс (1921), И. Фибигер и Ф. Банг (1921), Б. Липшютц (Lipschütz, 1923), У. Туорт и Дж. Туорт (1928, 1930а), А. Лейч (1922), Д. Сандерлэнд, У. Смит и К. Сугиура (1951) и др. По сводным данным В. Хюпера (1942), Л. М. Шабада (1929, 1937, 1941, 1947), Г. Домагка (1956) и др. авторов, основные этапы развития тканевых изменений при нанесении на кожу мышей и кроликов канцерогенных продуктов (в том числе и чистых канцерогенных соединений) характеризуются следующими гистологическими изменениями.

1 стадия — эпидермис слегка утолщается за счет увеличения количества рядов эпителия, в некоторых клетках образуются вакуоли. Клетки несколько увеличены, но расположены в общем правильно. Поверхностные слои клеток подвергаются усиленному ороговению. Под эпидермисом кровеносные сосуды несколько расширены.

2 стадия — гиперпластические процессы в эпидермисе проявляются резче. Клетки увеличены, ядра окрашены в разной степени, базальные клетки начинают терять правильное расположение и полярность; ороговение может наблюдаться, кроме поверхностных, и в более глубоких слоях эпидермиса, наряду с чем в поверхностных слоях наблюдается задержка ороговения или паракератоз. Капилляры и мелкие вены под эпидермисом расширены, субэпидермальная соединительная ткань представляется разбухшей, отмечается инфильтрация лимфоцитами, плазмоцитами, лейкоцитами и тучными клетками.

3 стадия характеризуется углублением роста клеток эпидермиса, утерявших полярность и нормальное соотношение между величиной ядра и тела клетки. Волосяные фолликулы местами атрофированы, местами гиперплазируются, их эпителий ороговевает и из них возникают эпителиальные возвышения (В. Хюпер, 1942), превращающиеся в папилломы. В ножках папиллом сосуды расширены. Наряду с папилломами на ножке имеются

более крупные, резко ороговевающие образования, возникающие из фолликулярного мешочка и выступающие над поверхностью кожи в виде рога с широким основанием. Путем слияния опухолей, возникающих из нескольких фолликулярных мешочков, разрастание может стать весьма обширным. Соединительная ткань под такими образованиями, как правило, не подвергается столь резким изменениям, как при обычных папилломах. Из базальных отделов этих новообразований начинают проникать в глубь подэпителиального слоя неправильной формы эпителиальные тяжи, содержащие атипические клетки с гиперхромными ядрами. Нередко такие тяжи образуются мультицентрично. В большинстве случаев из таких тяжей развивается типичный ороговевающий плоскоклеточный рак.

Меньшая часть экспериментальных опухолей (В. Хюпер, 1942; Д. Сандерлэнд, У. Смит, К. Сугиура, 1951, и др.) напоминает или представляет собой базальноклеточный рак, содержащий мелкие неороговевающие клетки. Встречаются также опухоли, состоящие из неправильных полиморфных или веретенообразных клеток. Эти саркоматозные опухоли разрастаются в виде компактных узлов с небольшим количеством стромы. Некоторые авторы (Ж. Русси и Р. Леру и др. по В. Хюперу, 1942; Д. Сандерлэнд и соавторы, 1951, и др.) считают такие опухоли дедифференцированными эпителиальными опухолями.

И. Фибигер и Ф. Банг (1921), а также А. Лейч (1922), проводивший подробную дифференциацию между раком и саркомой, и Б. Липшютц (1923) считают, что канцерогенный агент может действовать как на эпителий, так и на соединительную ткань, вызывая возникновение истинных сарком.

Ч. Туорт и Дж. Туорт (1930а), описывая морфологию около 2500 доброкачественных и более 1500 злокачественных опухолей, вызванных разными канцерогенными продуктами, отмечают плоские бородавки, папилломы, спиноцеллулярные раки (обычные, скиррозные, гиалинозные, базальноклеточные и медуллярные) и указывают, что типичных базалиом обычно нет. Наблюдавшиеся в 2% веретенообразноклеточные опухоли они считают возникшими из эпителия. Д. Сандерлэнд, У. Смит и К. Сугиура (1951) вызвали нефтепродуктами у 335 мышей рак, у 5 мышей — базалиомы, которые, судя по иллюстрациям, следует считать бесспорными, и в 10 случаях — веретенообразноклеточные опухоли. По-видимому, следует в этом свете пересмотреть мнение У. Левера (1958, стр. 388), что базальноклеточный рак не воспроизводим в эксперименте. Есть основание считать, что экзогенные канцерогенные агенты могут в некоторых случаях индуцировать типичные базальноклеточные раки.

Как видно, профессиональные опухоли, вызываемые у человека продуктами переработки горючих ископаемых, не отличаются по морфологии от экспериментальных опухолей, возни-

кающих у животных под воздействием тех же продуктов. Данные разных авторов свидетельствуют также об отсутствии существенных различий в морфологии изменений, вызываемых различными (каменноугольными, нефтяными, сланцевыми) продуктами и даже чистыми канцерогенными химическими соединениями, действующими на кожу.

7. О соответствии клинических и экспериментальных данных

Все вышеприведенные факты, особенно морфологические данные, свидетельствуют о соответствии клинических данных экспериментальным. Бесспорно установлено, что продукты, вызывающие профессиональные опухоли у человека, вызывают аналогичные опухоли в опытах на животных.

Существуют мнения, что экспериментальный рак мыши нельзя сравнивать с раком у человека. Например, С. Пеллер (1952, стр. 92—93) считает, что имеются существенные различия. В частности: 1) у мышей опухоль необыкновенных размеров по отношению к весу тела, т. е. скорость роста опухоли по отношению к нормальной ткани у мыши значительно больше, чем у человека; 2) у мышей опухоли растут более отграниченно, чем у человека; 3) у мышей нет ранней кахексии, как у человека; 4) у мышей крайне низкая тенденция к метастазам; 5) спонтанная регрессия бывает у человека крайне редко и т. д.

Некоторые из этих возражений действительно в известной степени обоснованы, и несомненно, полностью отождествлять рак мыши и рак у человека нельзя. С другой стороны, не все противопоставления С. Пеллера полностью неопровержимы. В частности, и у мышей отмечается метастазирование, инфильтративный рост и раковая кахексия, с другой стороны, и у человека описаны случаи регрессии не только доброкачественных, но и злокачественных опухолей [У. Бойд (Boyd, 1957)].

Кроме соответствия в морфологической картине профессиональных опухолей кожи человека и вызванных соответствующими продуктами экспериментальных опухолей животных, можно подчеркнуть и ряд других общих закономерностей, касающихся латентного периода, зависимости частоты опухолей от дозы и активности канцерогенного продукта и т. д.

Как и при контакте человека с канцерогенным продуктом более сильнодействующие агенты вызывают у животных опухоли чаще и с более коротким латентным периодом. Длительность последнего зависит также от дозы канцерогенного вещества (И. Хайджер, 1947, и др.), от частоты смазываний и других факторов, определяющих дозу попадающего в организм канцерогенного вещества. То же наблюдается у человека.

У подопытных животных в некоторых случаях отмечаются половые различия чувствительности к канцерогенным веществам [И. Беренблюм, 1954, Э. Бойлэнд (Boyland, 1957), Н. Бьюхой и др.], хотя определенной зависимости не обнаружено, так же как и в человеческой патологии. Возможно, однако, что у человека половые различия имеют бо́льшее значение при возникновении профессиональных опухолей, чем это сейчас известно. Во избежание ошибок эксперименты с новыми веществами следует проводить на животных обоего пола. Следует иметь в виду, что одинаковые канцерогенные соединения или продукты вызывают опухоли кожи у различных чистых инбредных линий мышей в различные сроки и с разной частотой [см. обзор И. Беренблюма, 1954; Г. Эндеруонт и Дж. Эджкомб (Andervont, Edgcomb, 1956), У. Пэль, Д. Стентон, Э. Петерс, Х. Уэйд (Poel, Stanton, Peters, Wade, 1958) и другие]. Поэтому данные эксперимента на чистых линиях мышей могут в значительной степени не соответствовать наблюдениям над профессиональными опухолями. Для перенесения на человека имеют, следовательно, большее значение опыты, проведенные на гибридных, полуинбредных или беспородных мышах (см. гл. III).

При оценке значения данных эксперимента для человека необходимо также учесть вышеприведенные факты, свидетельствующие о различиях в степени канцерогенной активности по отношению к разным видам животных (мыши, кролики) чистых канцерогенных соединений, в частности 3,4-бензпирена и некоторых фракций каменноугольной смолы.

По-видимому, данные эксперимента с чистыми канцерогенами нельзя полностью переносить на человека при современном уровне знаний. С другой стороны, экспериментальные данные о канцерогенном действии продуктов переработки горючих ископаемых, представляющих собой очень сложные смеси многочисленных соединений, одинаковы в опытах с различными видами животных и настолько совпадают с данными о профессиональных опухолях, что в таких случаях, когда под вопросом находится канцерогенность какого-либо нового продукта переработки горючих ископаемых, имеющего сложный состав, данные экспериментов, особенно если они совпадают на разных видах животных, следует считать полностью переносимыми на человека и применимыми как обоснование необходимых профилактических мероприятий.

Заключение

Статистические данные о добыче горючих ископаемых и сведения об их использовании в народном хозяйстве свидетельствуют о быстрых темпах роста добычи угля, нефти и сланцев, особенно в СССР, а также о растущей тенденции использовать

добываемые топлива для химической переработки вместо непосредственного сжигания. В результате этого предвидится получение различных продуктов термохимической переработки горючих ископаемых в возрастающих количествах, что означает увеличение возможности соприкосновения с ними значительного количества людей и подчеркивает актуальность проблемы профессиональных опухолей кожи, вызываемых этими продуктами.

Профессиональные опухоли отличаются от других видов (в том числе и так называемых «спонтанных») опухолей тем, что их причины установлены или установимы и что известны конкретные приемы для их предотвращения. Среди всех видов профессионального рака профессиональный рак кожи наиболее распространенный, особенно в странах с развитой промышленностью, и, по данным последних лет, количество случаев этого вида опухолей не снижается, а, наоборот, имеется тенденция роста количества случаев этих опухолей.

Известны факты, заставляющие опасаться, что продукты переработки горючих ископаемых оказывают не только непосредственное местное канцерогенное действие, а способствуют возникновению опухолей других локализаций, что расширяет значение рассматриваемой проблемы.

Фактический материал, касающийся профессиональных опухолей кожи, указывает на продукты переработки каменного угля (каменноугольную смолу и пек), как на причину более половины зарегистрированных случаев этих опухолей. Продукты переработки шотландских сланцев (главным образом смазочные масла) вызвали более одной трети всех случаев профессиональных опухолей кожи. Наименьшую канцерогенную активность проявляют продукты переработки нефти, вызвавшие около 2% всех случаев опухолей этого вида. Результаты экспериментов полностью подтверждают эти данные, причем как клинико-статистические наблюдения, так и опыты на животных показывают, что наиболее выраженным канцерогенным действием обладают продукты высокотемпературной переработки горючих ископаемых, что продукты, получаемые при термолизе топлив различных месторождений, обладают различной активностью и что канцерогенным действием обладают некоторые продукты (смазочные масла) значительной степени очистки.

Существуют также бесспорные данные о выраженном канцерогенном действии продуктов, полученных при менее высоких температурах, — порядка 600—620°С и ниже.

Содержание 3,4-бензпирена в продукте с неизвестным канцерогенным действием дает известное представление о канцерогенной активности этого продукта для мыши. Нет бесспорных доказательств, что 3,4-бензпирен является и для человека в такой же степени канцерогенным. Установлено, что, кроме 3,4-бензпирена, в продуктах переработки горючих ископаемых содер-

жатся другие соединения, вызывающие рак кожи у человека, обезьяны, кролика и мыши.

Доказано, что более канцерогенные продукты вызывают опухоли кожи как у человека, так и в эксперименте по истечении более короткого скрытого периода и что возраст и пол не имеют ведущего значения при канцерогенном действии продуктов переработки горючих ископаемых.

Как приведенные факты, так и в особенности данные, полученные в результате изучения морфологии профессиональных и индуцированных у подопытных животных опухолей кожи, свидетельствуют о почти полном соответствии данных клиники и эксперимента. В тех случаях, когда изучается канцерогенное действие нового продукта переработки горючих ископаемых, имеющего сложный состав, результаты экспериментов, особенно если они получены на нескольких видах животных, следует считать полностью переносимыми на человека и применимыми как обоснование необходимых профилактических мероприятий.

Глава II

ОБОСНОВАНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ КАНЦЕРОГЕННОГО ДЕЙСТВИЯ ПРОДУКТОВ ПЕРЕРАБОТКИ ЭСТОНСКОГО СЛАНЦА И ПОСТАНОВКА ВОПРОСА

Профилактические мероприятия для предупреждения канцерогенного действия продуктов переработки эстонского сланца как в самой сланцеперерабатывающей промышленности, так и на предприятиях, где используются эти продукты, можно было в общих чертах обосновать опытом, накопленным в других аналогичных отраслях промышленности. Данные о канцерогенном действии на человека и животных продуктов каменного угля и шотландского сланца в известной степени могли быть и были перенесены на продукты переработки эстонского сланца.

Отсутствие случаев профессионального рака в эстонской сланцевой промышленности, недостаточность и частичная противоречивость или отсутствие экспериментальных данных о канцерогенном действии эстонских сланцепродуктов, наконец своеобразие исходного сырья, вызывали, однако, понятные сомнения в полной переносимости данных других подобных отраслей промышленности на эстонские сланцеперерабатывающие предприятия и требовали более обширных исследований для обоснования целенаправленных профилактических мероприятий.

Рассмотрим основные сведения, обосновывающие проведение подробного изучения канцерогенного действия эстонских сланцепродуктов и указывающие на возможность появления профессиональных опухолей от их воздействия, и приведем в порядке постановки вопроса основные задачи предпринятого нами исследования.

1. Значение и перспективы развития сланцевой промышленности Эстонской ССР

Если в конце XIX и в начале XX века добыча и термическая переработка горючих сланцев была наиболее развита в Шотландии, то в настоящее время сланцевая промышленность СССР занимает по объему производства первое место в мире.

TRÜ Raamatukogu

Наиболее развитой в СССР является сланцевая промышленность Эстонской ССР, где добыча сланцев составляла, например в 1958 году, 68,2% общесоюзной добычи горючих сланцев.

Запасы горючих сланцев во всем мире очень велики. Сланцы относятся к различным геологическим эпохам (силурийские, девонские, юрские, пермские, третичные и др.). В СССР имеются обширные месторождения (см. табл. 9), из которых наиболее

Таблица 9

Основные месторождения горючих сланцев в СССР *

Расположение	Наименование месторождения	Геологическая эпоха
Ленинградская обл.	Гдовское, Алексеевское, Чудовское и др.	Силурийская
Эстонская ССР	Кохтла-Ярве и др.	„
Приволжские обл.	Кашпирское, Ульяновское, Общесыртовское, Савельевское и др.	Юрская
Горьковская обл.	Мантуровское и др.	„
Чувашская АССР	Буинское и др.	„
Казахская ССР	Кендерлыкское, Черно-Затонское и др.	Каменноугольная и пермская

* Дано по И. М. Гойхраху и Н. Б. Пинягину (1954).

важными по экономическому значению и качеству сланца являются месторождения в Эстонской ССР и в Ленинградской области, тогда как в Поволжье, в Казахской ССР и других районах страны разработка сланцев имеет меньшее значение Особенно ценными являются сланцы как топливо местного значения в тех районах, где отсутствуют другие более экономичные горючие ископаемые. Высказываются даже мнения (А. Т. Кылль, 1958; А. Аарна, 1958, и др.), что при внедрении новых методов энерготехнологического (энергохимического) использования сланцев, дающих ценное сырье для химической промышленности, они вполне могут конкурировать с нефтью.

Разведанные запасы горючих сланцев в СССР составляют 60,5 млрд. т (В. С. Каминский и В. П. Линчевский, 1956), в Эстонской ССР, по данным Э. Я. Инти и А. К. Пясса (1957), разведано 2,8 млрд. т горючих сланцев, по данным Э. Коока (1946) и Кожевникова А. В. (1947), запасы горючих сланцев в ЭССР исчисляются в 3,7 млрд. тонн. А. Т. Кылль (1958) приводит более новые данные, по которым запасы горючих сланцев в Эстонской ССР и Ленинградской области исчисляются в 10 млрд. т, что составляет приблизительно 2 млрд. т смолы.

Большие, но еще очень мало используемые запасы сланцев имеются в США [Г. Бэлл, 1948; Э. Шульц и Г. Линден (Schultz, Linden, 1959)]. Имеются данные, что в США планируется в 1965 году добывать из сланцев 80 млн. т смолы.

Значительные месторождения сланцев находятся в Китайской Народной Республике, в Фушуне. По данным журнала Эрдёль унд Коле (том II; № 9, стр. 679, 1958 г.), запасы жидкого топлива в Китае, заключенного в сланцах, оцениваются в 8 млрд. т (в пересчете на нефть). На IV Международном нефтяном конгрессе (1955) сообщались данные о переработке сланцев в Швеции, Израиле и Испании. Кроме того, запасы сланцев имеются в Австралии, Болгарии, Бразилии, Италии, Франции и других странах.

Старая сланцевая промышленность существует в Шотландии, где разведанные запасы сланцев составляют 350 млн. тонн (Э. Граф, 1955). Шотландская сланцевая промышленность, начавшая развиваться в 1859 году в районе Броксберна, в настоящее время не имеет прежнего значения. Наиболее высокая добыча сланцев в Шотландии была по Г. Бэллу в 1913 году — 3,280 млн. т против 0,524 млн. т в 1873 и 2,28 млн. т в 1900 году. В 1937 году добыча снизилась до 1,46 млн. т, а в 1953 году по И. М. Будницкому (1956) составляла 1,25 млн. т. Г. Бэлл указывает также, что одновременно снизилось качество шотландского сланца, дававшего раньше 159 л. смолы с тонны против 91—113 л. смолы в современных условиях.

По качеству эстонский сланец (кукерсит) лучше остальных разведанных сланцев в мире. Б. Гутри и С. Клоски (1951) приводят данные, по которым эстонские сланцы дают значительно больше смолы, чем сланцы Швеции, Франции, Испании и Шот-

Таблица 10

Выход смолы из сланцев разных месторождений

Месторождение	Содержание смолы, %	Авторы
Эстонская ССР	30	Б. Гутри и С. Клоски (1951)
„ „	22—24	Т. А. Зикеев (1957)
„ „	14—20	А. Аарна (1958)
Ленинградская обл.	21	Т. А. Зикеев (1957)
Кашпир	10	
США (Скалистые горы)	15—20	Э. Граф (1955)
Китайская НР	6—10	
„ „	4—5	И. М. Гойхрах и Н. Б. Пинягин (1954)
Испания	18	Б. Гутри и С. Клоски (1951)
Шотландия	8	
Швеция	5—8	
Франция	5—10	

ландии, содержат меньше, чем другие сланцы, золы и являются наиболее калорийными. В табл. 10 сведены данные о выходе смолы при переработке различных сланцев.

И. М. Гойхрах и Н. Б. Пинягин (1954), сравнивая сланцы ряда месторождений СССР, указывают на лучшие показатели эстонских сланцев по выходу первичной смолы.

Г. А. Пинчук, А. И. Покалюк и Е. Ф. Тебенихин (1954) указывают, что эстонские сланцы значительно лучше волжских, так как содержат меньше золы и влаги, ввиду чего дают бо́льшую теплоту сгорания. По элементарному составу эстонские сланцы также превосходят кашпирские и общесыртовские сланцы, так как они содержат больше углеводорода и меньше кислорода и серы (В. И. Жунко и Ю. Б. Лаженицын, 1954).

Наиболее близкими к эстонским сланцам как по генезису, так и по составу (см. И. М. Гойхрах и Н. Б. Пинягин, 1954) и свойствам являются гдовские сланцы, разработка которых в современных условиях быстро развивается. Добыча сланцев в Эстонской ССР и Ленинградской области составляет 80% общесоюзной добычи сланцев (И. М. Будницкий, 1956).

Таблица 11

Рост добычи сланцев в Эстонской ССР, млн. т*

Год	Добыча	Год	Добыча
1928	0,446	1956	7,5
1934	0,589	1957	8,3
1938	1,472	1958	9,0
1940	1,886	1959	9,1
1943	1,306	1965	16,0 (план)
1945	0,824		

* Дано по И. М. Будницкому (1956), А. В. Кожевникову (1947) и В. Тармисто (1957).

Бурное развитие сланцевой промышленности в Эстонской ССР (см. табл. 11) определяется рядом факторов: высокие качественные показатели сланца, неглубокое залегание сравнительно богатых пластов на значительной территории, отсутствие других видов горючих ископаемых, специфические свойства эстонских горючих сланцев, позволяющие получать из них различные химические продукты, и т. д.

В настоящее время более половины добываемого в Эстонской ССР сланца (54%) используется для непосредственного сжигания в топках, 46% идет на термическую переработку (Л. Вайк и Э. Ландра, 1958). При термической переработке применяются в основном два направления — получение бытового газа и производство масел (А. Аарна, 1958а). Если до сих пор основное ко-

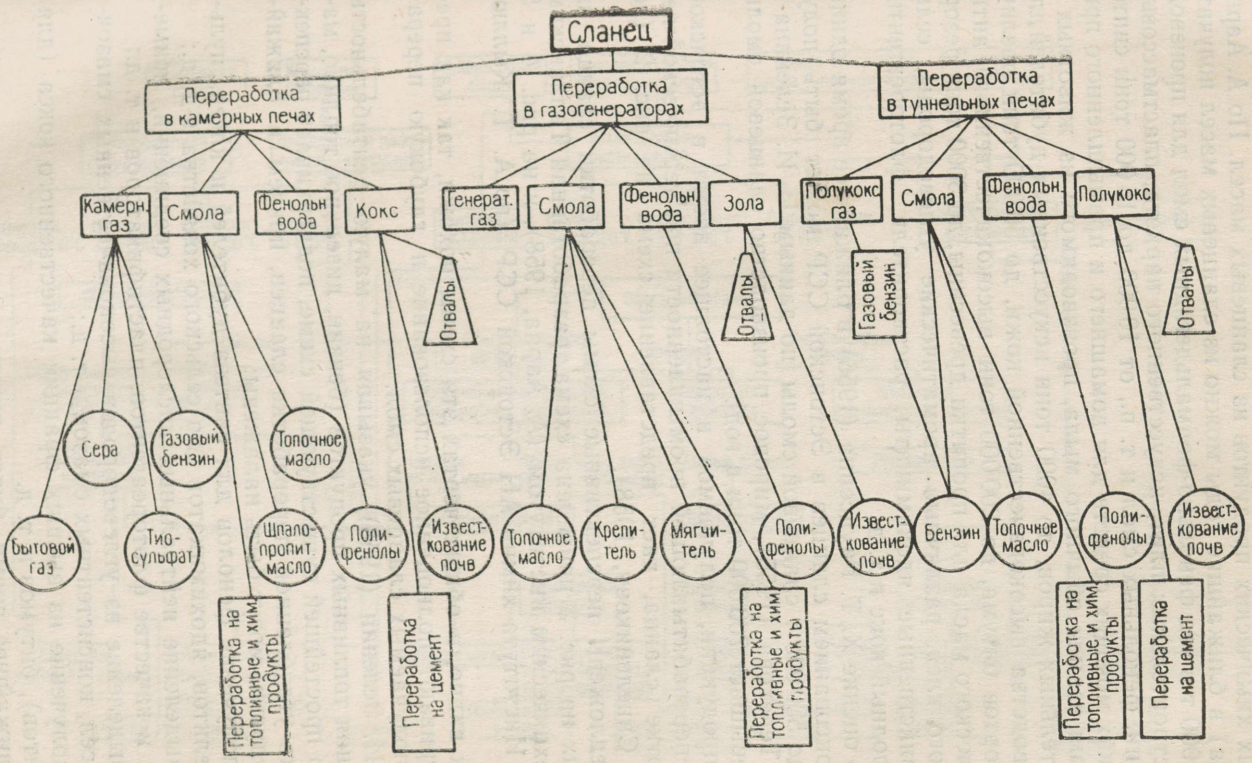


Рис. 2 — Современная схема переработки эстонского сланца. (По А. С. Синельникову, 1958).

личество масел использовалось как котельное топливо, то в дальнейшем имеются возможности значительно увеличить продукцию ценных химических продуктов из сланцевых масел. По А. Аарна (1958а) в ближайшие годы можно из сланцевых масел получать до 20 000 т в год фенольно-формальдегидных смол для производства строительных плит, искусственного паркета, пластмассовых изделий, фенольных смол и т. п., от 10 000 до 15 000 тонн синтетических моющих средств для домашнего и промышленного применения взамен обычного мыла, производимого из животных и растительных жиров, до 4000 тонн искусственных дубителей для производства высококачественной кожи, до 50 000 тонн различных сортов битума, до 200 000 тонн высококачественного антисептического масла для пропитки древесины, до 3000 тонн резорцинового клея, различные ароматические углеводороды, сельскохозяйственные ядохимикаты, растворители, флотореагенты, электродный кокс и т. д.

По оценке Х. Т. Раудсеппа (1956) в ближайшее время одним полукоксованием сланцев в Эстонской ССР может быть получено до 500 000 т сланцевой смолы [по данным Н. И. Зеленина и С. Л. Терехова (1955), мировое производство сланцевой смолы не превышает 700 000 тонн в год].

О продукции, получаемой в настоящее время в эстонской сланцеперерабатывающей промышленности при термической переработке сланца, дает представление схема на рис. 2 (по А. С. Синельникову, 1958).

Предложены перспективные схемы переработки сланца, из которых на рис. 3 приведена схема, разработанная Таллинским политехническим институтом (А. Аарна, 1958), и на рис. 4 и 5 схемы Института химии АН Эстонской ССР (по А. Т. Кыллю, 1958).

Как видно, в общих чертах эти схемы похожи, так как предусматривают полноценное использование и глубокую переработку получаемых сланцевых смол.

Н. И. Зеленин (1958), указывая на малую рентабельность получения топливных продуктов (бензин, дизельное топливо, мазут) по простейшей существующей схеме, подчеркивает перспективность углубленной переработки сланцев, причем в ближайшем будущем могут быть налажены:

1) получение фенолов для синтеза дубителей и клеев, пульвербакелитов, ядохимикатов для сельского хозяйства и т. д.;

2) выделение нейтральных кислородных соединений, применяемых в качестве флотореагентов, пластификаторов и т. д.;

3) выделение из углеводородов высококачественных смазочных масел, консистентных смазок и т. д.;

4) получение из высших фракций качественного кокса (для катионитов), битумов и т. д.

В ближайшее время будет пущен завод для переработки сланцевых смол, который будет давать наряду с фенольно-фор-

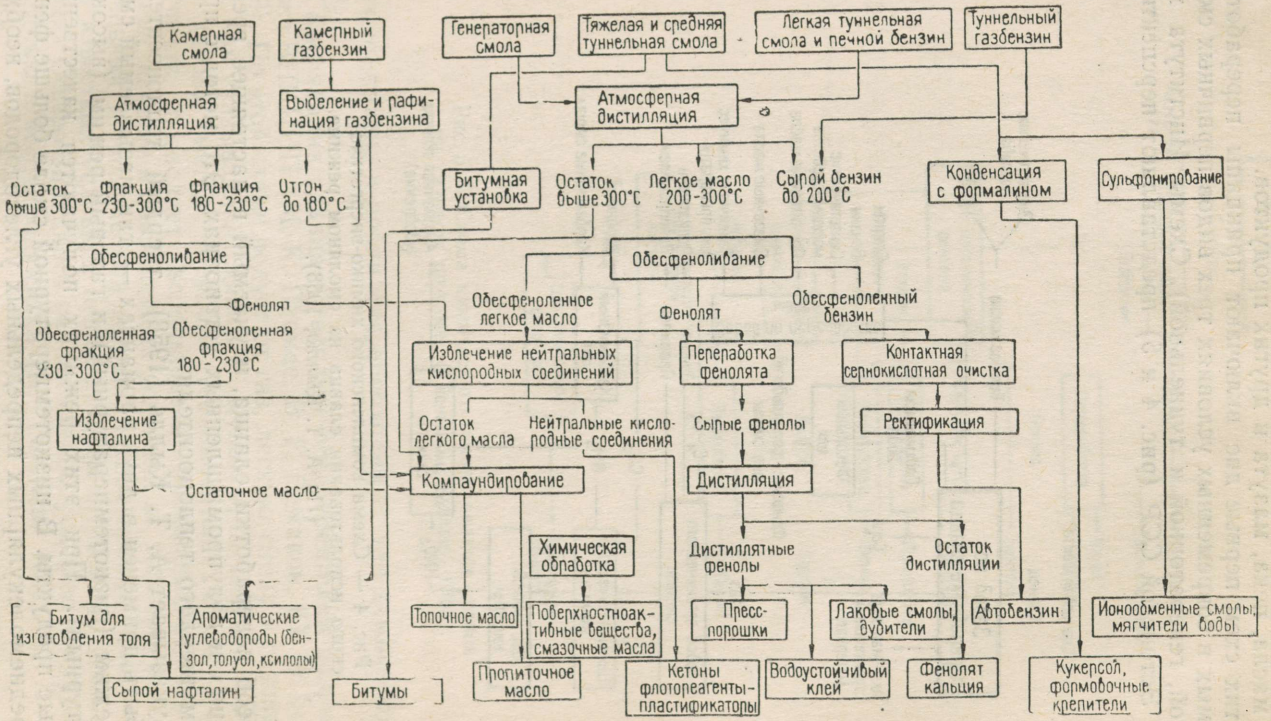


Рис. 3 — Схема переработки эстонского сланца, составленная Таллинским политехническим институтом. (По А. Аарна, 1958).

мальдегидными смолами значительные количества шпалопропиточного масла, пека, мазута и других продуктов.

Из этих схем первые две включают принципы переработки получаемых в современных условиях трех видов первичных смол (камерной, генераторной и туннельной). Схемы Института химии АН Эстонской ССР (рис. 4 и 5) представляют перспектив-

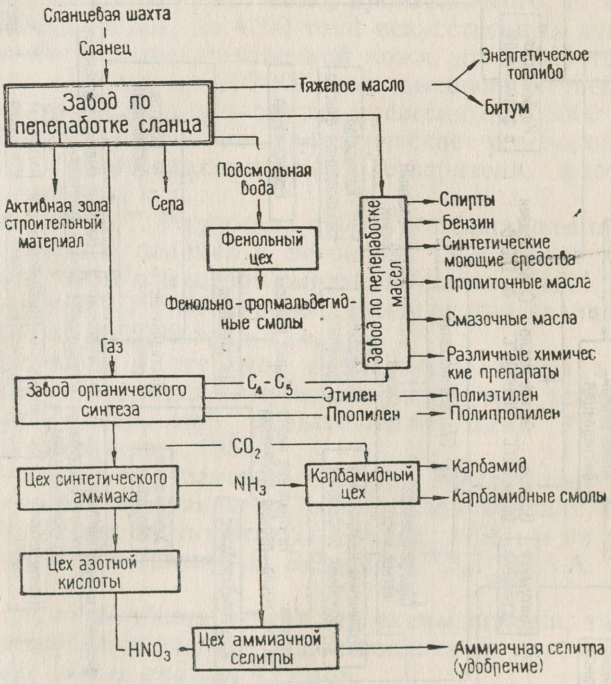


Рис. 4 — Схема комплексного химико-энергетического использования сланца на смоляном режиме. (По А. Т. Кыллю, 1958).

ный способ переработки сланца, изучаемый в настоящее время на опытных и полупромышленных установках. Это метод с применением твердого теплоносителя.

Как указывает А. Т. Кылль (1958), твердый теплоноситель может быть применен в двух вариантах — так называемый смоляной режим (низкотемпературный) и газовый режим (высокотемпературный). При этих режимах получаются качественно различные продукты. В низкотемпературной смоле больше фенолов и среднемолекулярных непредельных углеводородов, необходимых для производства смазочных масел и моющих средств, в высокотемпературной смоле больше ароматических соединений,

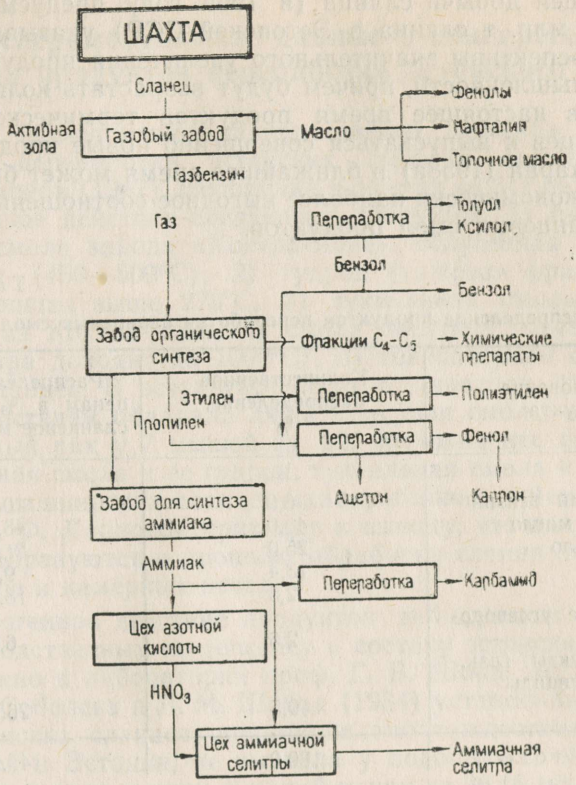


Рис. 5 — Схема химического использования сланца на газовом режиме. (По А. Т. Кыллю, 1958).

а также этилена и пропилена, необходимых для химического синтеза.

Газификация сланца с твердым теплоносителем разработана также ВНИИНП (М. К. Писмен, В. Г. Ермаков, Ю. И. Белянин, 1958). По этой схеме получают газ, легкую смолу и газовый бензин. Как указывают А. Кивит, Н. Кунаков, Б. Тягунов и В. Яковлев (1958), метод твердого теплоносителя имеет ряд преимуществ, позволяет использовать низкокачественные сорта сланца, идущие в современных условиях на топливо, и дает значительный экономический эффект. Использование этого метода при известных условиях позволит прибалтийскому сланцу в условиях Северо-Западного района страны успешно конкурировать с нефтью и нефтепродуктами (Б. Тягунов, 1958; А. Т. Кылль, 1958).

Все эти данные наряду с намеченными контрольными цифрами развития народного хозяйства СССР на 1959—1965 годы

ростом общей добычи сланца (в 1965 году предусматривается добыча 16 млн. т сланца в Эстонской ССР) указывают на реальные перспективы значительного увеличения продукции сланцевой промышленности, причем будут возрастать количества получаемых в настоящее время продуктов термической переработки сланцев и выпускаться совершенно новые продукты.

По А. Аарна (1958а) в ближайшее время может быть предусмотрено экономически наиболее выгодное соотношение получаемых из сланцевых смол продуктов.

Таблица 12

Распределение продуктов переработки сланцевых смол *

Наименование продукта	Количественное распределение, %	Распределение по ценам в % (исходное сланцевое масло 100%)
Автомобильный бензин	6,0	10,7
Пропиточное масло	40,0	48,5
Топочное масло	25,0	21,0
Битумы	13,4	9,4
Фенолы	2,5	18,8
Ароматические углеводороды	2,6	6,5
Прочие продукты (лак, инсектифунгициды и т. п.)	10,5	26,2
Итого	100,0	141,1

* Дано по А. Аарна (1958а).

Предвидится значительное развитие промышленности по переработке горючих сланцев в США, что объясняется быстрым истощением ресурсов нефти (В. Хюпер, 1948). Ведутся интенсивные поисковые работы (Б. Гутри, С. Клоски, 1951; Г. Бэлл, 1948; Э. Шульц и Г. Линден, 1959, и др.) в различных направлениях как для получения искусственного жидкого топлива, так и для газификации с целью получения исходных продуктов для химического синтеза. Запасы сланца в штате Колорадо приравниваются к 180 млрд. т смолы, тогда как запасы нефти в США составляют около 36 млрд. тонн.

Как видно из приведенных данных, в настоящее время эстонская сланцевая промышленность является наиболее развитой во всем мире, и значительная часть мировой продукции сланцевых смол производится в Эстонской ССР. На ближайшие годы намечен быстрый рост добычи сланца в Эстонской ССР и имеются предпосылки для значительного расширения ассортимента сланцепродуктов.

2. Экспериментальные данные о канцерогенном действии продуктов переработки эстонского сланца

Первое исследование канцерогенного действия некоторых продуктов переработки эстонских горючих сланцев провел Л. Ф. Ларионов (1947), изучивший в опытах на 311 белых мышах канцерогенное действие следующих продуктов: 1) сырая генераторная смола завода «Кохтла-Ярве», полученная при полукоксовании (450—500°С), 2) гудрон (тяжелая фракция) этой смолы, кипящая выше 270°С, 3) туннельная смола (тяжелая фракция) из Кохтла-Ярве, 4) смола опытной камерной печи (температура доходит до 1000°С), 5) генераторная смола кашпирских сланцев. В результате было установлено, что канцерогенным действием обладала лишь камерная смола, вызвав плоскоклеточный рак у 7 мышей из 22, переживших срок опыта. Генераторная смола и ее гудрон, туннельная смола и генераторная смола кашпирских сланцев канцерогенного действия не оказывали. Л. Ф. Ларионов приходит к выводу, что канцерогенные вещества образуются в процессе обработки сланца при высокой температуре в камерных печах.

Канцерогенное действие продуктов веймарнских и гдовских сланцев, родственных по генезису и составу эстонским сланцам, было изучено в лаборатории проф. Г. В. Шора. Л. Ф. Ларионов, Н. Г. Соболева и Л. М. Шабад (1934) установили, что смола из веймарнских сланцев, принципиально тождественная смоле, добываемой в Эстонии, не вызвала у подопытных мышей ни в одном случае рака, и лишь у одной мыши из 36 (6 месяцев опыта пережили 22 мыши) возникла папиллома, тогда как смола из барзасских сланцев (Западная Сибирь), полученная во вращающихся ретортах, вызвала у значительного количества мышей рак (у 13 из 45 взятых в опыт, причем 6 месяцев опыта пережили 33 мыши) и по силе канцерогенного действия стоит близко к каменноугольной смоле. Смола из чувашских сланцев (юрские сланцы Поволжья) оказала слабое канцерогенное действие (4 случая рака из 49 взятых в опыт мышей, 6 месяцев опыта пережили 44 мыши).

Н. Г. Соболева (1936) установила, что низкотемпературная смола из гдовских сланцев, полученная во вращающейся реторте Фишера, оказала слабое канцерогенное действие, вызвав у одной мыши рак и у одной папиллому из взятых в опыт 40 мышей, из которых период смазывания (60 раз) пережило 14, а 3 месяца — 25 мышей.

Эти данные свидетельствуют о весьма слабом канцерогенном действии или об его отсутствии у низкотемпературных продуктов переработки эстонских и родственных им сланцев и о выраженной канцерогенной активности высокотемпературной камерной смолы. Вместе с тем была обнаружена различная канце-

рогенная активность барзасской и гдовской сланцевых смол, полученных во вращающихся ретортах Фишера.

Канцерогенное действие камерной смолы было в дальнейшем подтверждено в исследованиях О. Л. Данецкой (1952, 1953, 1954, 1958), посвященных деканцерогенизации камерной смолы из сланцеперерабатывающего комбината «Кохтла-Ярве». А. Я. Синай (1955) изучила сравнительное канцерогенное действие некоторых образцов камерной смолы, отобранных на разных этапах ее получения в комбинате «Кохтла-Ярве» (нижний барильет, фусоотделитель, декантер, I и II холодильники), и установила, что камерная смола обладает резкой токсичностью, из-за чего мыши быстро погибали, а также, что наименьшей канцерогенной активностью обладала смола из фусоотделителя, тогда как остальные образцы вызывали как доброкачественные, так и злокачественные опухоли. А. Я. Синай указывает, что камерная смола вызывает появление опухолей в те же сроки, как и применение метилхолантрена — одного из наиболее сильных канцерогенных соединений, и высказывает мнение, что в камерной смоле должны содержаться, кроме 3,4-бензпирена, и другие канцерогенные соединения. Из 625 мышей, взятых в опыт, А. Я. Синай получила у 55 мышей папилломы и у 10 мышей — рак из общего количества 216 мышей, оставшихся в живых к сроку появления первой опухоли.

Несмотря на отрицательные результаты изучения канцерогенного действия низкотемпературных продуктов полукоксования эстонских сланцев, полученные Л. Ф. Ларионовым (1947), эти продукты, в частности генераторная смола комбината «Кохтла-Ярве», подвергались и в дальнейшем исследованию.

Л. П. Нурманд, Х. Т. Вахтер и Л. А. Кальяс (1955) провели сравнительное исследование канцерогенной активности камерной смолы и двух проб генераторной смолы — тяжелой (температура вспышки 153°, вязкость по Энглеру при 75°С — 6,5°) и средней фракции (температура вспышки 118°, вязкость по Энглеру при 75°С — 2,6°). Ими установлено, что все испытанные продукты вызвали у 7 мышей папилломы, причем дальнейших подробностей они не приводят. Кроме того, они отмечают, что тяжелая генераторная смола и камерная смола вызвали у 6 мышей гиперплазию эпителия с наклонностью к инфильтративному росту, что рассматривается как преканцероматозное состояние. Из этих данных не удается получить отчетливых выводов об опухолеродной активности исследованных продуктов, так как количество опухолей, упомянутых авторами, дается суммарно, и опухоли не подразделяются соответственно изученным продуктам.

Г. М. Горталум (1955) испытывал канцерогенную активность генераторной смолы, полученной на газогенераторной станции № 5 (генератор новой конструкции) комбината «Кохтла-Ярве»,

на 120 белых мышах, которым он наносил изучаемый продукт на кожу в межлопаточной области 52 раза в течение 7 месяцев. В результате исследования автор констатирует, что ни в одном случае не было установлено злокачественных новообразований, но не приводит данных о том, возникали ли доброкачественные опухоли.

Следует отметить, что часть работ О. Л. Данецкой, а также работы А. Я. Синай, Л. П. Нурманд, Х. Т. Вахтера и Л. А. Кальяс и Г. М. Горталума проводились одновременно с нашими исследованиями.

Для сравнения результатов экспериментов с эстонскими сланцепродуктами приведем данные опытов, проведенных с целью изучения канцерогенного действия продуктов переработки американских сланцев.

У. Смит, Д. Сандерлэнд и К. Сугиура (1951) обнаружили слабое канцерогенное действие колорадского сланцевого масла, полученного в опытной установке, причем наиболее активными оказались фракция 288—370°С и смесь полученных при дистилляции фракций, которая превосходила по активности даже первоначальное сырое масло и упомянутую фракцию. Как указывают Д. Сандерлэнд, У. Смит и К. Сугиура (1951), ими был в этих опытах получен первый экспериментальный рак кожи от американских сланцевых масел. В. Хюпер (1953) установил, что лишь масла из американских сланцев, содержащие фракции, перегоняющиеся при температуре выше 370°С, оказывают канцерогенное действие.

3. Содержание канцерогенных соединений в продуктах переработки эстонского сланца

Как упоминалось в I главе (стр. 37), И. Беренблюм и Р. Шенталь (1943) установили, что в синем масле из шотландских сланцев содержится 0,01% 3,4-бензпирена. Авторы считают, что в продуктах, полученных из шотландских сланцев, имеются и другие неидентифицированные канцерогенные соединения.

В эстонской генераторной смоле по Н. М. Томсону (1951) определены тысячные доли процента 3,4-бензпирена, а в камерной смоле — от нескольких сотых до десятой процента. О. Г. Эйзен и И. Х. Арро (1958) определили следующее минимальное содержание 3,4-бензпирена в эстонских сланцепродуктах: в средней генераторной смоле — 0,004%, в смоле из опытной установки с твердым теплоносителем — 0,015% и в камерной смоле — 0,17%. Эта проба камерной смолы была изучена нами на мышах и кроликах после ее хроматографического фракционирования (см. гл. V).

Г. М. Горталум (1958) определил в сланцевой камерной смоле в среднем 0,23% 3,4-бензпирена, в легкой фракции генераторной смолы из 5-й газогенераторной станции — 0,0012, в средней фракции — 0,06 и в тяжелой фракции — 0,04% 3,4-бензпирена.

Г. М. Горталум и П. П. Дикун (1958) определили в различных пробах средних и тяжелых генераторных смол из комбината «Кохтла-Ярве» содержание 3,4-бензпирена в пределах от 0,011 до 0,022% (в легком масле — 0,002%). Заслуживает внимания, что содержание 3,4-бензпирена в товарных продуктах подвержено большим колебаниям. Например, крепитель из одной емкости содержал 0,01%, а из другой емкости — 0,3% 3,4-бензпирена, тогда как резиновый мягчитель содержал 0,02%, а сланцевое (топочное) масло — 0,07% 3,4-бензпирена. По мнению авторов, это зависит от неодинакового содержания камерной смолы в различных партиях товарных продуктов.

В американском сланцевом масле Г. Канман (1955) установил наличие 0,003—0,004% 3,4-бензпирена.

В дальнейшем О. Г. Эйзен и И. Х. Арро (1959) определили в сланцевых смолах, кроме 3,4-бензпирена, также 1,2-бензпирен, 1,2-бензантрацен и 2'-метил-1,2-бензантрацен.

Несомненно, канцерогенное действие сланцепродуктов зависит не только от указанных соединений, так как их состав еще мало изучен и можно считаться с возможностью содержания в них многих тысяч соединений. Так уже И. Беренблюм и Р. Шенталь (1943) обнаружили, что фракция шотландского сланцевого масла, не содержащая 3,4-бензпирена, оказывает канцерогенное действие при смазывании кожи мышей. Аналогичные данные сообщают В. Хюпер и Г. Канман (Hueper, Cahnmann, 1958) об американском сланцевом масле, фракции которого, не содержащие 3,4-бензпирена, вызывали при внутримышечном введении мышам саркомы после латентного периода в 7—22 месяца. Фракции, перегнанные ниже 400°С и 400—510°С, вызывали опухоли, тогда как фракции, кипящие выше 510°С, оказались неактивными.

4. О результатах медицинских осмотров рабочих эстонской сланцевой промышленности

Экспериментальные данные о канцерогенном действии эстонских сланцепродуктов, в частности камерной смолы, а также известные факты о профессиональных опухолях кожи, вызванных продуктами переработки шотландских сланцев, побудили обратить внимание на заболеваемость рабочих эстонской сланцевой промышленности.

Г. Я. Шифрин (1954) приводит данные о профилактических онкологических осмотрах 5359 рабочих сланцеперерабатывающей промышленности Эстонской ССР за 4 года (1949—1952). В 1949 году из общего количества 1459 человек было выявлено: предраков — 14,25%, с подозрением на рак — 1,2% и больных раком — 0,3%. В том же году по республике в среднем было выявлено: с предраком — 6,5%, подозрений на рак — 0,6% и рака — 0,15%. В последующие три года процент выявления был значительно ниже, из чего автор делает вывод, что при первых осмотрах в 1949 году могла иметь место гипердиагностика предрака, чем и объясняются весьма высокие показатели. Всего зарегистрировано к 1953 году среди рабочих сланцевого бассейна 12 случаев рака (рак кожи — 2, легких — 3, нижней губы — 2, желудка — 3, матки — 1), которые не связаны с профессией. При этих данных автор отмечает некоторые существенные обстоятельства: 1) камерная смола производится только с 1947 года (на опытной установке, так как цех камерных печей был пущен лишь в 1948 году), 2) рабочие, соприкасающиеся со смолами, в большинстве молодые (моложе 35 лет 60—80%), 3) рабочих со стажем выше 10 лет было очень мало — менее 1%.

Коллективом сектора профессиональных заболеваний Института экспериментальной и клинической медицины Академии наук Эстонской ССР в течение ряда лет производились медицинские осмотры рабочих различных цехов сланцеперерабатывающего комбината «Кохтла-Ярве» с целью изучения состояния здоровья рабочих и выявления профессиональных заболеваний.

А. П. Гунтер, А. А. Сяритс и И. П. Марипуу (1955) провели в течение 1952—1953 годов обследование состояния здоровья 645 рабочих газогенераторных цехов сланцеперерабатывающего комбината «Кохтла-Ярве», из которых 356 рабочих обследовались повторно. Основное внимание авторов было посвящено профессиональной патологии внутренних органов, но при осмотре не было выявлено случаев профессиональных опухолей.

А. А. Сяритс (1958), суммируя данные о состоянии здоровья рабочих химических цехов (цеха дефеноляции, компрессорного цеха, цеха газбензина и цеха мокрой сероочистки) сланцеперерабатывающего комбината «Кохтла-Ярве», собранные в течение 1953—1956 годов, также не упоминает о профессиональных заболеваниях кожи, указывая лишь, что в период пуска цеха дефеноляции отмечались часто дерматиты, которые уже в 1955 больше не встречались. Следует подчеркнуть, что 70% обследованных рабочих были в возрасте от 19 до 30 лет и что рабочих в возрасте свыше 50 лет было мало. Профессиональный стаж составлял у большинства около 3 лет, в некоторых случаях стаж достигал 8 лет.

Профессиональные опухоли не были также обнаружены среди 502 рабочих газогенераторного цеха и цеха камерных печей

сланцеперерабатывающего комбината в городе Сланцы Ленинградской области (Б. М. Шамардин, 1958), вступившего в строй позже комбината «Кохтла-Ярве» (в 1952 году), но вырабатывающего аналогичные продукты из родственных по составу и генезису сланцев. Следует подчеркнуть, что и на этом предприятии во время обследования стаж работы большинства рабочих не превышал 3,5 года, а возраст подавляющего большинства рабочих был в пределах 20—30 лет.

Таким образом, можно констатировать, что в настоящее время нет данных о случаях профессиональных опухолей у рабочих сланцеперерабатывающей промышленности.

Хотя, по данным Э. И. Хальдре и А. Н. Гаврилова (1959), в Эстонской ССР рак кожи занимает четвертое место среди всех локализаций рака, составляя 10% от всех случаев (I — рак желудка — 27,2%, II — рак матки — 17,5%, III — рак легких — 10,9%), связи выявленных случаев рака кожи с профессиональными факторами, в частности с продуктами переработки сланцев, не установлено.

Имеем ли мы на этом основании право считать, что эстонские сланцепродукты как возможная причина профессиональных опухолей кожи могут быть исключены? Нам представляется, наоборот, вполне вероятным, что продукты термической переработки эстонских горючих сланцев могут при известных условиях вызвать профессиональный рак кожи. Остановимся на этом несколько подробнее.

5. О возможности возникновения профессиональных опухолей кожи от продуктов переработки эстонского сланца

Ряд фактов подтверждает с достаточной убедительностью возможность возникновения профессиональных опухолей кожи у людей от воздействия продуктов переработки горючих сланцев.

В первую очередь следует иметь в виду данные о профессиональных опухолях, наблюдавшихся в шотландской сланцеперерабатывающей промышленности у рабочих, занятых перегонкой сланцевой смолы и получением парафина из ее тяжелых фракций. По данным У. Смита (1952), случаи профессиональных опухолей в шотландской сланцевой промышленности стали реже, но встречаются до последнего времени. Особенно большое количество профессиональных опухолей кожи вызвано сланцевыми смазочными маслами в английской хлопкопрядильной промышленности. Смазочные масла представляли собой очищенный продукт, не содержащий тяжелых остатков, тем не менее их канцерогенное действие резко выражено.

Сланцы различных месторождений не одинаковы по своему составу и происхождению. Г. Белл (1948) указывает, что в Шотландии и Австралии из сланцев получается много парафина, а эстонские и тасманские сланцы являются битуминозными, промежуточными между ними являются колорадские сланцы. По сравнению с шотландскими сланцами в эстонском сланце (кукерсите) меньше водорода, что и определяет его битуминозный характер.

Несмотря на эти различия, в составе сланцев и получаемых из них продуктов имеется и много общего, зависящего от технологии переработки, определяющего близость эстонских сланцепродуктов не только к продуктам среднетемпературной и низкотемпературной переработки шотландских сланцев, но даже к таким высококанцерогенным продуктам, как каменноугольная смола.

Камерная смола по своему составу стоит весьма близко к каменноугольной смоле, на что указывает ряд исследователей, среди них один из лучших знатоков сланцевой химии П. Когерман (1948). Камерная смола получается при высоких температурах (900—1000°С), под воздействием которых органическое вещество сланцев подвергается глубокой ароматизации. Экспериментальные данные убедительно доказывают резко выраженную канцерогенную активность этой смолы, не уступающую таковой у наиболее канцерогенных образцов каменноугольной высокотемпературной смолы. Следовательно, от контакта с камерной смолой, получаемой из горючих сланцев, можно ожидать возникновения опухолей кожи у человека.

Кроме этого, имеется ряд важных фактов, заставляющих предполагать и у среднетемпературных сланцепродуктов канцерогенное действие. Во-первых, как указывает Н. И. Зеленин (1948), генераторная смола получается при температурах порядка 450—600°С. Если учесть, что, по данным У. Дженкинса (1948), при производстве коалита из каменного угля при температурах в 600—620°С из общего количества 96 рабочих в течение 9 лет у 12 были обнаружены папилломы, а у 3 — рак кожи (при среднем стаже 8 лет и среднем возрасте рабочих 48 лет), то следует считаться с реальной возможностью, что продукты, получаемые из сланцев при температурах, весьма близких к указанным У. Дженкинсом, могут также вызвать рак кожи. Э. Кеннеуэй (1925) на основании экспериментальных данных считает, что при температурах 450—560°С происходит наиболее быстрое увеличение содержания канцерогенных веществ в продукте термической переработки. Имеются данные (У. Смит, 1952), что английские минеральные масла, вызвавшие ряд случаев рака кожи у человека (см. I главу, Дж. Скуайр, Ч. Крайкшэнк, Э. Мастроматтео и др.), получаются при дистилляции в вакууме (20 мм) при температуре не выше 350°С, что соответствует при атмосферном давлении 550°С. Эти данные указывают на то, что

среднетемпературные продукты (порядка 500—650°) могут также вызывать рак кожи у человека.

Во-вторых, необходимо учесть, что в генераторных установках нового типа (100-тонные генераторы повышенной производительности системы «Ленгипрогаза») температура в газификаторе достигает временами даже 1100°С (Э. С. Безмозгин и А. С. Синельников, 1955). Следовательно, генераторная смола, получаемая в этих новых установках, может иметь примеси высокотемпературных продуктов термолиза и, очевидно, может оказывать более или менее выраженное канцерогенное действие.

Возможность возникновения профессиональных опухолей у рабочих от воздействия продуктов переработки сланцев подтверждается в общем итоге теми соображениями, которые были приведены выше (глава I, раздел 7) относительно соответствия экспериментальных и клинических данных. Нет оснований сомневаться, что результаты экспериментов на животных, полученные при испытании канцерогенной активности продуктов переработки сланцев, так же переносимы на человека, как и результаты опытов с продуктами переработки каменного угля и нефти.

Что касается отсутствия в настоящее время сообщений о профессиональных опухолях кожи у рабочих, соприкасающихся с продуктами переработки сланцев, то это может быть объяснено тремя основными причинами.

Во-первых, если некоторое количество таких опухолей уже и возникло, то о них нет данных, так как мы не располагаем в настоящее время системой регистрации и извещения о случаях профессиональных опухолей кожи, которая обеспечивала бы их полное выявление. Этим обстоятельством можно частично объяснить и отсутствие у нас в СССР в течение более чем 20 лет публикаций о случаях профессиональных опухолей кожи, вызванных продуктами каменного угля, тогда как, например, в Англии в последние годы выявлены многочисленные случаи рака кожи, вызванного пеком и каменноугольной смолой (см. гл. I), что в значительной степени зависит от сравнительно хорошо поставленной регистрации случаев профессиональных опухолей кожи. Особо следует подчеркнуть, что из-за длительного латентного периода часть этих опухолей может возникать у рабочих, перешедших на другую работу или ушедших на пенсию по различным причинам. В таких случаях, как правило, не выявляется связь опухоли кожи с определенным профессиональным фактором.

Таким образом, можно допустить, что при подробном выяснении профессионального анамнеза больных, не работающих в сланцевой промышленности и обращающихся в учреждения общей лечебной сети, в том числе в онкологические и дерматовенерологические диспансеры, по поводу опухолей кожи, можно выявить связь с канцерогенными вредностями, оказавшими воздействие в течение прошлой трудовой деятельности. Важным

источником сведений о наличии профессиональных заболеваний являются периодические медицинские осмотры рабочих на предприятиях, которые, однако, нередко проводятся недостаточно глубоко и с недостаточным охватом.

Кроме этого, необходимо принять во внимание, что сланцевая камерная смола, наиболее канцерогенный продукт сланцевой промышленности, производится, начиная с 1948 года, в промышленном масштабе и что сроки в 12—13 лет еще недостаточны, чтобы профессиональные опухоли кожи могли проявляться с выраженной частотой. В течение этого периода и в настоящее время основное количество камерной смолы поступало в народное хозяйство в виде топочного масла (котельного топлива) и ввиду этого с ним соприкасалось меньшее количество рабочих, чем при других способах использования. Кроме того, как указывалось выше, стаж большинства рабочих сланцевой промышленности очень короткий и рабочих со стажем свыше 10 лет незначительное количество. Среди последних есть ряд рабочих, работавших уже до Великой Отечественной войны в эстонской сланцеперерабатывающей промышленности, но в тот период из эстонских сланцев получались только низкотемпературные продукты. Известно, что низкотемпературные канцерогенные продукты вызывают опухоли кожи по истечении, как правило, более длительного латентного периода. Если учесть, что в буржуазной Эстонии производство сланцепродуктов возросло главным образом после 1934 года (см. табл. 11), то у рабочих, соприкасающихся с низкотемпературными сланцепродуктами с этих пор, длительность латентного периода составляет около 25 лет, что немного по сравнению с приводимыми В. Хюпером (1957а) средними латентными периодами для различных продуктов (см. табл. 7, I главу, 5 раздел). Рабочих, которые имеют 25-летний стаж работы в эстонской сланцеперерабатывающей промышленности, однако, крайне мало. Поэтому понятно, что нет оснований ожидать заметного количества случаев профессиональных опухолей кожи, вызванных продуктами, производившимися в буржуазной Эстонии. В течение Великой Отечественной войны подавляющее большинство рабочих сменилось. В ходе бурного развития эстонской сланцевой промышленности в течение послевоенных пятилеток на работу поступило много молодых рабочих. Напомним, что первые случаи профессиональных опухолей в шотландской сланцеперерабатывающей промышленности были описаны (Дж. Белл, 1876) через 17 лет после ее основания, а в германской буроугольной промышленности — 13 лет после начала промышленной переработки бурого угля (Р. Фолькман, 1875). Все это согласуется с отсутствием сообщений о наличии профессиональных опухолей кожи в эстонской сланцевой промышленности.

В-третьих, следует учесть, что ряд общих профилактических мероприятий, проводимых в нашей стране систематически для

уменьшения контакта с известными или возможными профессиональными вредностями, несомненно оказывает влияние в смысле профилактики профессиональных опухолей кожи, в результате чего может удлиняться латентный период, снижаться частота опухолей и т. п.

В современных условиях можно, однако, с достаточным основанием считаться с возможностью появления в связи с воздействием продуктов переработки горючих сланцев профессиональных опухолей кожи, учитывая, что состав рабочих становится с каждым годом более стабильным, их стаж работы удлиняется, высокотемпературные смолы будут в возрастающих количествах применяться не только для энергетических целей, но и для дальнейшей переработки, и ряд других факторов, рассмотренных выше.

Взвесив вышеизложенное, в современных условиях можно уверенно считаться с увеличивающейся с каждым годом возможностью, что от воздействия продуктов переработки эстонских сланцев могут возникнуть профессиональные опухоли кожи. Это определяет необходимость проведения профилактических мероприятий, для обоснования и уточнения которых необходимо в дополнение к существующим данным проведение достаточно полных экспериментальных исследований, чтобы дать более четкое представление о канцерогенном действии основных сланцепродуктов. Отсутствие в настоящее время профессиональных опухолей от сланцепродуктов не снижает значение таких исследований, а наоборот, указывает на их своевременность.

6. Постановка вопроса

Исходя из данных, приведенных в I главе, о профессиональных опухолях кожи, вызываемых различными продуктами переработки горючих ископаемых и свидетельствующих о росте количества таких опухолей в связи с развитием соответствующих отраслей промышленности, бесспорно, что проблема канцерогенного действия этих продуктов является в современных условиях актуальной, особенно, если иметь в виду рост промышленности по термической переработке горючих ископаемых и существующую тенденцию применять получаемые продукты в возрастающей степени для дальнейшей химической переработки. Это относится в полной мере и к сланцеперерабатывающей промышленности, развивающейся в настоящее время главным образом в Эстонской ССР. В будущем предвидится развитие этой промышленности и в других странах, особенно в США.

Необходимость изучения канцерогенного действия продуктов переработки горючих сланцев, следовательно, не может вызывать сомнения. Такие исследования проводятся в настоящее время главным образом в США (У. Смит, Д. Сандерлэнд, К. Су-

гиура, 1951; Д. Сандерлэнд, У. Смит, К. Сугиура, 1951; К. Сугиура, Д. Сандерлэнд, У. Смит, 1956; В. Хюпер, 1953; В. Хюпер, Г. Канман, 1958) и в СССР.

Проводившиеся нами исследования канцерогенного действия продуктов переработки эстонских горючих сланцев, начатые в 1951 году и являющиеся содержанием настоящей работы, были направлены на решение ряда задач, выдвинутых развитием сланцеперерабатывающей промышленности, и на уточнение выявленных до начала наших исследований сведений о канцерогенном действии сланцевой камерной смолы, полученной на опытной установке (Л. Ф. Ларионов, 1947). Кроме этого основного факта, дальнейшие исследования, проводившиеся во время наших работ, частично в тесном контакте с нами, установили следующее: камерная смола, получаемая в промышленности, обладает таким же резко выраженным канцерогенным действием, как и смола из опытной установки (О. Л. Данецкая, 1952, 1954, 1958), причем ее образцы, отобранные на разных этапах технологического процесса, отличаются по канцерогенной активности (А. Я. Синай, 1955). В камерной смоле содержится значительное количество (0,17—0,24%) 3,4-бензпирена (Г. М. Горталум, 1958; О. Г. Эйзен, И. Х. Арро, 1958, 1959), тогда как в генераторной смоле 3,4-бензпирена значительно меньше. Получены данные (Л. П. Нурманд и соавторы, 1955; Г. М. Горталум, 1958), позволяющие предположить известное канцерогенное действие генераторной смолы. Кроме 3,4-бензпирена, из продуктов переработки эстонских сланцев выделены другие родственные соединения (1,2-бензантрацен и производные), обладающие, по данным литературы, слабым канцерогенным действием на мышей (О. Г. Эйзен, И. Х. Арро, 1959).

Учитывая, что эти данные не дают полного представления о канцерогенном действии всех наиболее важных продуктов переработки эстонских сланцев и тем самым не могут с достаточной полнотой обосновать необходимых профилактических мероприятий, главной целью наших исследований было получение данных о канцерогенном действии основных продуктов эстонской сланцевой промышленности.

Для достижения этой цели нами были в настоящей работе выдвинуты следующие основные задачи:

1. а) Установить путем экспериментальных исследований канцерогенное действие первичных продуктов сланцевой промышленности, ранее не изученных, — туннельной смолы, получаемой в новых туннельных печах комбината «Кохтла-Ярве», и смолы, получаемой в опытной установке с твердым теплоносителем;

б) уточнить на более обширном экспериментальном материале неполные и противоречивые данные о канцерогенном действии сланцевой генераторной смолы;

в) дополнить сведения о канцерогенной активности сланце-

вой камерной смолы с целью сравнения с данными о других изучавшихся нами продуктах и для подтверждения результатов, полученных другими исследователями с другими образцами той же смолы;

г) выявить на основании сравнительного изучения смол, получаемых при различных технологических режимах, роль температурного фактора в возникновении канцерогенных свойств продуктов переработки эстонского сланца.

2. а) Изучить канцерогенное действие основных товарных продуктов эстонской сланцевой промышленности, поступающих в различные отрасли народного хозяйства (котельное топливо, шпалопропиточное масло, мягчитель для резиновой промышленности, типографская краска, битумы), из которых некоторые содержат камерную смолу в различных соотношениях;

б) сравнить канцерогенную активность различных концентраций камерной смолы;

в) установить влияние на степень канцерогенной активности некоторых способов переработки сланцевых смол.

3. Выявить, какие фракции камерной смолы обладают наиболее выраженным канцерогенным действием, и выяснить, имеются ли в камерной смоле фракции, обладающие канцерогенным действием, но не содержащие 3,4-бензпирена, что могло бы наметить пути для идентификации других канцерогенных соединений в продуктах переработки эстонского сланца.

4. Изучить канцерогенное действие на подопытных животных сланцевой сажи, являющейся широко распространенным побочным продуктом при энергетическом использовании сланца и загрязняющей в больших количествах атмосферу промышленных центров Эстонской ССР (Таллин, Кохтла-Ярве и др.).

5. Получить в результате настоящего экспериментально-морфологического исследования некоторые дополнительные данные о морфогенезе опухолей, вызываемых экзогенными канцерогенными агентами.

6. Рассмотреть основные теоретические вопросы этиологии и патогенеза опухолей с целью наметить на основании данных литературы и собственных исследований наиболее приемлемые положения и обосновать ими главные направления профилактики опухолей.

7. Изложить важнейшие профилактические мероприятия, необходимые для предупреждения возникновения у рабочих, соприкасающихся с продуктами термической переработки горючих сланцев, профессиональных опухолей кожи, и подчеркнуть значение охраны атмосферного воздуха от продуктов неполного сгорания сланца, опираясь на результаты экспериментальных исследований.

Глава III

КАНЦЕРОГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ СМОЛ, ПОЛУЧАЕМЫХ ПРИ ТЕРМИЧЕСКОЙ ПЕРЕРАБОТКЕ ЭСТОНСКОГО СЛАНЦА

В современных условиях из эстонского горючего сланца получают путем термической переработки большие количества смол и газа, применяемых в разных отраслях народного хозяйства. Смолы, представляющие интерес с точки зрения их канцерогенного действия, отличаются по своим физическим свойствам и химическому составу в зависимости от технологии термической переработки, причем основное значение имеет температура, воздействию которой подвергается сланец.

Все технологические процессы термической переработки сланца можно подразделить соответственно применяемой температуре на низкотемпературные и высокотемпературные. Низкотемпературная переработка в генераторах различной конструкции и производительности и в туннельных печах происходит при температуре порядка 450—600°С (Н. И. Зеленин, 1948; Д. К. Коллеров, 1951, и др.). Высокотемпературная переработка в камерных печах протекает при температурах в пределах 800—900°С (В. И. Жунко, 1948) и 900—1000°С (Д. К. Коллеров, 1951).

Внедряемый в настоящее время в промышленность перспективный метод переработки сланца с применением твердого теплоносителя может быть использован в двух вариантах — для получения преимущественно смолы, причем происходит низкотемпературная переработка, и для получения главным образом газа, причем для термического разложения сланца применяют более высокие температуры (А. Т. Кылль, 1958, и др.).

Установление и уточнение канцерогенного действия основных, производимых в настоящее время и наиболее перспективных смоляных продуктов первичной термической переработки эстонских сланцев и выяснение зависимости их канцерогенных свойств от технологического режима являются необходимыми для обоснования профилактических мероприятий. Это относится к самой сланцеперерабатывающей промышленности, где с первичными продуктами соприкасается значительное число рабочих, и к тем отраслям народного хозяйства, в которых исполь-

зуются разные товарные продукты сланцевой промышленности, которые в одних случаях получаются при дальнейшей переработке первичных смол, в других случаях содержат эти смолы в тех или иных соотношениях.

1. Технология термической переработки эстонского сланца

При нагревании горючего сланца без доступа кислорода происходит, как и при всяком процессе сухой перегонки, ряд сложных процессов — полимеризация, деполимеризация, изомеризация и конденсация (А. Ф. Добрянский, 1947), при которых малоустойчивые вещества переходят в более устойчивые при используемых температурах. Происходит распад органической составной части топлива с выделением воды, CO, CO_2 и других соединений.

Органическая часть горючих сланцев, кероген, при повышении температуры приобретает способность плавиться или спекаться, превращаясь в так называемый термобитум (пиробитум), который во многих отношениях близок к кислородосодержащим асфальтам. При дальнейшем повышении температуры пиробитум разлагается с выделением тех же продуктов, но к ним еще примешиваются легкие углеводороды, особенно метан, а также водород. В результате перегонки получается смола, имеющая в основном углеводородный характер.

А. Ф. Добрянский приводит следующую схему превращения керогена:

Кероген
↓
Дезоксидация и термолиз → CO_2, CO, H_2O, H_2.
↓
Пиробитум
↑
Крекинг → CO_2, CO, H_2O, H_2S и H_2, CH_4, C.
↓
Смола
↓
Пиролиз → H_2, CH_4, C_nH_m, C.
↓
Легкие углеводороды → C, H_2.

Характерными свойствами прибалтийского сланца являются: способность к битуминизации при медленном нагревании в интервале температур 350—400° (Э. С. Безмозгин, А. С. Синельни-

ков, 1955, и др.), легкоплавкость золы и ее цементирующие свойства, переход до 70% органической массы в жидкие продукты. Эти свойства отличают сланец от других видов твердого топлива и придают специфический характер технологии его переработки.

По А. Ф. Добрянскому можно разложение горючего сланца под влиянием повышения температуры изобразить схематично (рис. 6).

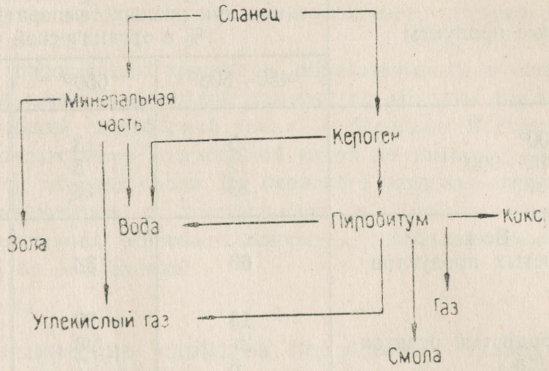


Рис. 6 — Схема термического разложения сланца (По А. Ф. Добрянскому, 1947).

От температурного режима, применяемого для переработки сланца, зависит количество и соотношение получаемых продуктов, как видно из табл. 13, которую приводит А. Т. Кылль (1958). По Ф. И. Клейменову (1955) при полукоксовании сланца (550—580°) получают 19,0% (от веса сланца) смолы и 25 норм. м³ газа на 1 тонну, а при коксовании (900—1050°) 2,8% смолы и 375—450 норм. м³ газа на 1 тонну.

По химическому составу получаемые смолы отличаются также в значительной степени в зависимости от температуры. Смола, получаемая при высокотемпературной переработке в камерных печах, напоминает по своему составу каменноугольную смолу (П. Когерман, 1948; Ю. А. Козак, Б. И. Иванов, М. М. Васильева, 1955, и др.) и значительно отличается от генераторной смолы (Е. И. Томина, К. Б. Чернышева и Е. М. Дементьева, 1954, и др.).

С другой стороны, генераторная смола почти не отличается по составу от туннельной смолы (Н. И. Зеленин и С. С. Семенов, 1955; Л. И. Гуляева и Н. И. Пышкина, 1955), что определяет возможность их совместной дальнейшей переработки.

Таким образом, при термической переработке горючих сланцев выявляются те же общие закономерности связи ко-

личества и состава продуктов переработки, как и при термической переработке каменного угля и других твердых топлив (Ф. И. Клейменов, 1955; В. И. Жунко и Ю. Б. Лаженицын, 1954; А. С. Синельников, 1958, и др.).

Таблица 13

Материальный баланс разложения органической части горючего сланца при различных температурах *

Получаемые продукты	Выход продуктов термической переработки сланца при разных температурах в весовых % к органической части		
	450—500°	650°	700—750°
Фракция до 200°	15	13	10
„ 200—300°	12	5	4
„ выше 300°	33	18	6
Всего смолистых продуктов	60	36	20
Газ	13	29	39
Твердый углеродистый остаток	21	28	34
Пирогенная вода	6	7	7
Итого	100	100	100

* Дано по А. Т. Кыллю (1958).

Камерные печи

Первый в мире цех камерных печей, предназначенный для получения высококалорийного бытового газа из горючих сланцев, был построен в Кохтла-Ярве и сдан в эксплуатацию в 1948 году.

Камерная печь представляет собой вертикальную непрерывно действующую печь с внешним обогревом, осуществляемым путем горения смеси воздуха и генераторного газа в обогревательных простенках печи, расположенных между камерами. На одну камеру приходится два простенка. Над камерной печью расположено загрузочное устройство, через которое в камеру подается сланец. Под камерой помещается экстрактор, при помощи которого сланцевый кокс удаляется непрерывно из камеры. В результате этого в камере происходит непрерывное движение сланца по направлению сверху вниз.

В обогревательных простенках температура поддерживается в пределах 1150—1240° (А. Н. Анисимов и соавторы, 1955). В самой камере температура неодинаковая, и по характеру процессов, протекающих в камере, ее можно по вертикали разделить на следующие зоны: подсушки с температурой

100—150°, полукоксования и коксования 500—600°, крекинга и пиролиза 700—900° и охлаждения кокса до 100°.

В зоне коксования происходит основное термическое разложение сланца с выделением летучих продуктов — водяных паров, газов и паров смолы. Эти летучие вещества поступают в зону крекинга и пиролиза, где они, проникая между кусками раскаленного до 900° сланцевого кокса, подвергаются дальнейшему разложению, причем пары смолы дают дополнительные количества газа. Водяные пары, находящиеся в составе парогазовой смеси, разлагаются при этом на окись углерода и водород, входящие в состав камерного газа.

Для отвода парогазовых продуктов, образовавшихся в камере, имеются газоотводы, отдельные для каждой камеры, по которым парогазовая смесь поступает в общий газосборный канал — барильет. В газоотводах парогазовая смесь охлаждается подсмольной водой до температуры 80—85° и из смеси выделяется тяжелая смола. Из барильета парогазовая смесь поступает при помощи эксгаустеров в холодильники и затем на очистку. В ходе охлаждения получаются основные количества сланцевой камерной смолы (около 2,8—3% от веса сланца).

Физико-химические свойства получаемой камерной смолы колеблются в некоторых пределах. Так, Ю. А. Козак, Б. И. Иванов, М. М. Васильева (1955) приводят данные, характеризующие изученную ими пробу камерной смолы, удельный вес которой при 20°С составляет 1,0859, содержание механических примесей 0,41% (к весу) и содержание золы 0,005—0,007%. Х. Янес (1960) производил опыты по изучению токсичности сланцевых смол и использовал камерную смолу с удельным весом при 20°С—1,091, с механическими примесями в 1,4%, зольностью 0,12%, температурой вспышки в 116°С и вязкостью 1,7 (при 80°С по Энглеру).

По групповому составу камерная смола содержит фенолы (15,3%), пиридиновые основания (1,03%), нафталин (5,00%), антрацен (1,6%) и другие соединения (Ю. А. Козак, Б. И. Иванов, М. М. Васильева, 1955). По фракционному составу эта проба имела следующие показатели: начало кипения 140°, до 200°С выкипает 7,2 объемного %, до 320 — 53,5% и до 360 — 64,5%.

Л. И. Гуляева определила в составе камерной смолы (по данным Ю. А. Козака, Б. И. Иванова и М. М. Васильевой, 1955) следующие соединения:

1) парафиновые, олефиновые, нафтеновые углеводороды нормального строения,
2) олефиновые углеводороды циклического строения,
3) алкилзамещенные производные бензола,
4) нафталин, α- β- метилнафталин, дифенил-, диметилнафталины,
5) аценафтен, аценафтилен, антрацен, фенантрен и др.

Определено также содержание 3,4-бензпирена в камерной смоле (Н. М. Томсон, 1951; Г. М. Горталум, 1958; Г. М. Горталум и П. П. Дикун, 1958; О. Г. Эйзен и И. Х. Арро, 1958, 1959, см. гл. II).

Общие количества получаемой в камерных печах смолы значительны. Если взять за основу расчетов опубликованные данные о выполнении народнохозяйственного плана Эстонской ССР за 1959 год («Советская Эстония» № 27 от 2 февраля 1960 года), где указывается, что произведено 413 млн. м³ бытового газа из сланцев, то сланца использовано свыше 1 млн. т, если учесть, что из 1 т можно получить от 375—450 м³ газа (Ф. И. Клейменов, 1955). Смолы получается приблизительно 2,8% от веса сланца, т. е. в 1959 году свыше 30 тыс. тонн.

Ю. А. Козак, Б. И. Иванов и М. М. Васильева (1955) указывают, что, по данным 1953—1954 года, на комбинате «Кохтла-Ярве» вся полученная камерная смола использовалась либо как котельное топливо, либо как составная часть шпалопропиточного масла.

В цехе камерных печей соприкасается с камерной смолой несколько десятков рабочих, значительное количество рабочих занято ее транспортировкой и обслуживанием маслосклада. Непосредственно с загрязнением камерной смолой кожи связана заболеваемость рабочих цеха камерных печей различными гнойничковыми заболеваниями (И. В. Мазик, 1955), которая выше чем в генераторных цехах.

Кроме этих рабочих, с камерной смолой соприкасаются в той или иной мере все рабочие, занятые пропиткой древесины и использованием котельного топлива, в состав которого также входит, как правило, камерная смола.

Газогенераторы

Для полукоксования эстонских сланцев применяются разные типы газогенераторов, отличающиеся производительностью или конструктивными деталями. Общим для всех газогенераторов является температурный режим — в пределах 450—600°С.

Газогенераторы малой производительности конструкции фирмы «Ю. Пинч» и цилиндрического эстонского типа установлены на четырех газогенераторных станциях комбината «Кохтла-Ярве»: 26 газогенераторов «Ю. Пинч» производительностью 31—39 тонн сланца в сутки и 24 газогенератора цилиндрического типа производительностью 35 тонн сланца в сутки. Эти газогенераторы введены в строй в 1923—1943 годах и неоднократно реконструировались и совершенствовались (С. Л. Эпштейн, М. Я. Губергриц, 1957). В 1951 году вступила в эксплуатацию 5-я газогенераторная станция в Кохтла-Ярве, состоящая из мощных 100-тонных газогенераторов системы Ленгипрогаза. В конце 1952 года вступила в

строй первая очередь газогенераторной станции завода в г. Сланцы и в 1953 году введены в эксплуатацию такие же газогенераторы (несколько измененной конструкции) в Кивиыли (Э. С. Безмозгин и Синельников, 1955). В течение последующих лет были проведены технологические усовершенствования, позволившие достигнуть значительного повышения производительности этих газогенераторов.

Технологический процесс в газогенераторах малой производительности, описанный И. И. Аккерберг, И. А. Юргенсон и Х. Я. Янесом (1955) с использованием данных В. И. Жунко (1948), Н. И. Зеленина (1948) и А. В. Кожевникова (1947), а также С. Л. Эпштейном и М. Я. Губергрицом (1957), сводится в общих чертах к следующему.

Газогенератор фирмы «Ю. Пинч» представляет собой вертикальное сооружение, состоящее из шахты полукоксования, пережима, газификатора и поддона, работающее при внутреннем обогреве. Сланец загружается через загрузочную коробку в шахту полукоксования, в которой имеются три температурные зоны. В верхней зоне при температуре 200° идет подсушка сланца. В средней зоне при температуре 375° выделяются легкие фракции летучих веществ (легкие углеводороды). В нижней зоне при 450—500° сланец разлагается с бурным выделением паров смолы. Образовавшиеся газы отсасываются эксгаустером через газослив в барильет, где они орошаются охлажденной сланцевой смолой и конденсируются. Затем в воздушных и водяных холодильниках генераторный газ конденсируется в тяжелые, средние и легкие фракции сланцевой смолы.

В шахте полукоксования органическая часть сланца разлагается не полностью, ее остается примерно 15%. Эта часть органических веществ используется для сжигания в газификаторе, где за счет подсоса воздуха поддерживается горение сланца при температуре 900—1000°. В шахте полукоксования же температура не должна превышать 600°. Шахту полукоксования отделяет от газификатора пережим (суженная часть), в который подается холодный газ (30—40°) для снижения температуры газового теплоносителя, поступающего из газификатора в шахту. Пережим, а также стояки (металлические трубы), оканчивающиеся в кольцевом канале, откуда газ через дюзы подается в шахту полукоксования, обеспечивают распределение газа (теплоносителя) в шахте.

Цилиндрические генераторы эстонского типа отличаются от описанных тем, что они не имеют пережима, разделяющего шахту полукоксования и газификатор, стояков и кольцевых каналов. Для снижения температуры газа, поступающего из газификатора в шахту полукоксования, холодный газ подается непосредственно на сланец через специальные трубки, расположенные между шахтой полукоксования и газификатором. Каких-либо преимуществ одной из вышеуказанных конструкций перед другой нет (С. Л. Эпштейн, М. Я. Губергриц, 1957). Если генераторы фирмы «Ю. Пинч» дают на 1—1,5% больше смолы (давая 14,5—17,6% смолы на рабочий сланец), то в цилиндрических генераторах получается больший выход газа (на 10—12%) и производительность их выше.

В 100-тонном генераторе конструкции Ленгипрогаза принцип переработки сланца тот же, что и в малопроизводительных генераторах фирмы «Ю. Пинч» (А. Н. Анисимов, 1955). Сланец поступает в шахту полукок-

сования, где он в верхней части подсушивается при температуре 200—210°. В средней зоне шахты при 375° происходит разложение сланца с выделением легких углеводородов, а в пределах 390—410°С происходит основное разложение керогена сланца с выделением паров смолы. В нижней части шахты полукоксования процесс швелевания заканчивается, причем температура у пережима и мест подачи теплоносителя (газа) доходит до 600—650°.

Из шахты в газификатор поступает полукокс (органического вещества — 15%), сгорающий в газификаторе при температуре 1000°. По Э. С. Безмозгину и А. С. Синельникову (1955) в отдельных местах газификатора часто наблюдаются температуры, достигающие 1100° и выше.

Образовавшиеся в шахте полукоксования газы и пары смолы поступают через газослив и барильет, орошаемый тяжелой смолой для очистки парогазовой смеси от уносимой из шахты полукоксования пыли, в холодильник и смолоотделитель, где легкая смола отделяется от газа и поступает в емкость. Тяжелая смола конденсируется в барильете, откуда попадает в декантер и емкость для тяжелой смолы.

Выход генераторной смолы составляет приблизительно 15% на сухой сланец (Н. И. Зеленин, 1948; Э. С. Безмозгин и А. С. Синельников, 1955). В аналогичном газогенераторе высокой производительности выход смолы составляет 12,15% на рабочий сланец и 13,1% на сухой сланец (М. Я. Губергриц, А. А. Мильк, Л. П. Паальме, 1957).

Смола, получаемая в газогенераторах, содержит относительно мало легких фракций, в ней почти отсутствуют основные бензиновые фракции. Начало кипения смолы — выше 100°. По Н. И. Зеленину и С. С. Семенову (1955) генераторная смола комбината «Кохтла-Ярве», имея удельный вес 0,9970 (при 20°), начинает кипеть при 130°С, до 200°С выкипает 3,5 объемного %, до 325°С — 35,0%. В составе генераторной смолы определено 19,7% (весовых) фенолов, 8,02% асфальтенов. По М. Я. Губергрицу с соавторами (1957) генераторная смола комбината «Кивиыли» имеет удельный вес 0,997 (при 20°), начинает кипеть при 161°С, до 200°С выкипает 5,5 объемного %, до 325° — 37,0%. В составе смолы 25,9 весового % фенолов.

Л. И. Гуляева и Н. И. Пышкина (1955) определили состав фракций 180—330° генераторной смолы и установили наличие в них следующих соединений:

1) парафиновые углеводороды нормального строения,

2) олефиновые углеводороды нормального строения, среди которых найдены полиеновые и диеновые углеводороды с сопряженной системой двойных связей,

3) олефиновые углеводороды циклического строения,

4) нафтеновые углеводороды,

5) ароматические углеводороды бензольного ряда,

6) ароматические углеводороды с конденсированными кольцами — нафталин, α- и β- метилнафталины, 1,2-, 1,3-, 1,6- и 1,7-диметилнафталины, аценафтен, антрацен и фенантрен,

7) кислородные соединения (нейтральные и кислые) и сернистые соединения.

В генераторной смоле обнаружено также наличие 3,4-бензпирена, но в значительно меньших количествах, чем в камерной смоле. Так, в средней смоле из ГГС-4 (генераторы конструкции фирмы «Ю. Пинч») О. Г. Эйзен и И. Х. Арро (1959) определили содержание 0,004% 3,4-бензпирена, а Г. М. Горталум (1958) обнаружил в смоле из ГГС-5 «Кохтла-Ярве» (100-тонные генераторы системы Ленгипрогаза) 3,4-бензпирен в следующих количествах: в легкой фракции 0,0012%, в средней фракции 0,06% и в тяжелой фракции 0,04%.

Общее количество генераторной смолы, получаемое в эстонской сланцевой промышленности, весьма значительно. По Х. Т. Раудсеппу (1956) в ближайшие годы можно рассчитывать на получение около 500 тыс. тонн смол полукоксования, из этого количества более половины составляет генераторная смола, поступающая в различные отрасли народного хозяйства, входя в состав ряда товарных продуктов (котельное топливо, шпалопропиточное масло и др.) или подвергаясь дальнейшей переработке. Количество рабочих, соприкасающихся с генераторной смолой, значительное, но у них, по данным И. В. Мазик (1955), наблюдается меньше поражений кожи гнойничковыми заболеваниями, чем у рабочих цеха камерных печей, что объясняется меньшей степенью загрязнения кожи смолой.

Туннельные печи

Туннельные печи, конструкция которых разработана русскими инженерами М. С. Кулжинским и профессором П. М. Шелоумовым, были построены впервые в Эстонии (А. А. Кивит и Г. А. Николаев, 1957). В этих печах с двухступенчатым обогревом выделяющиеся парообразные продукты перегонки подвергаются внешнему обогреву через стенки специальных трубчатых перегревателей, а затем, в свою очередь, передают тепло внутренним обогревом исходному сырью — сланцу. Как указывают В. В. Шелоумов, К. А. Михелис и С. Л. Эпштейн (1957), туннельные печи являются наиболее высокопроизводительными освоенными агрегатами для полукоксования сланца, дающими максимальный выход смолы, содержащей большое количество наиболее ценной бензиновой фракции, выкипающей до 200°С (до 20% от выхода смолы). Недостатками туннельной печи являются (А. Аарна и соавторы, 1954) сложная конструкция, требующая частых ремонтов, большой расход электроэнергии и пара и неполное использование органической части сланца.

Туннельные печи с производительностью 250 т и 350 т сланца в сутки имеются на комбинате «Кивиыли». В Силламяэ в довоенный период работала туннельная печь несколько другой конструкции с номинальной пропускной спо-

собностью 500 т в сутки. В Кохтла-Ярве в 1956 году введены в строй туннельные печи с производительностью 450 т в сутки. Такие же печи (тип 5) имеются и в Кивиыли, где они, так же как в Кохтла-Ярве, обогреваются генераторным газом, получаемым на 100-тонных генераторах, и представляют собой комплекс двух различных систем технологических агрегатов (В. В. Шелоумов и соавторы, 1957).

Туннельная печь состоит из горизонтального туннеля (длиной около 50 м и в поперечнике 2 м), построенного из листовой стали, в который вводится сланец на вагонетках. Туннель герметизирован шлюзовыми устройствами (3 шлюза, вмещающих по 1 вагонетке) и разделен на 3 камеры: камера сушки вмещает 3 вагонетки, камера полукоксования — 12 вагонеток и камера тушения — 2 вагонетки. Всего в печи размещается одновременно 20 вагонеток, в 16 вагонетках происходит нагрев сланца циркулирующим теплоносителем. Печь действует непрерывно, поезд вагонеток передвигается периодически через каждые 7—10 минут.

В камере сушки сланец нагревается до 200°С, в камере полукоксования сланец разлагается, причем температура доходит до 460—550°С, и в камере тушения полукокс тушится паром и водой, в результате чего температура снижается до 100°С.

Сланец подвергается в вагонетках воздействию теплоносителя — парогазовой смеси, нагнетаемой при помощи вентилятора последовательно через вагонетки и через изолированную от туннеля систему трубчатых перегревателей (калориферов), где парогазовая смесь последовательно (от начала камеры до конца) нагревается и в качестве теплоносителя передает тепло сланцу (в вагонетках), вызывая разложение керогена. В перегревателях находятся дымовые газы, получаемые в специальных топках от сжигания сланцевой мелочи, собственного газа, сланцевого топочного масла или генераторного газа.

Поток дымовых газов в калориферах не смешивается с парогазовой смесью, которая при длительной циркуляции через вагонетки обогащается продуктами полукоксования. В камере сушки циркулируют в основном водяные пары и некоторое количество негорючих газов. В камере тушения улавливают остатки паров смолы (продувка паром) и тушат полукокс водой. Из камеры полукоксования (на уровне 11-й вагонетки) парогазовая смесь направляется в конденсационную систему, где оросительные, воздушные и водяные конденсаторы выделяют последовательно отдельные фракции — тяжелую, среднюю, легкую смолы и печной бензин. Из газа после конденсации улавливается газ-бензин. Остаточный газ (собственный) используют для отопления печей.

Выход смолы в туннельных печах высокий — по В. В. Шелоумову и Г. А. Николаеву (1957) от 18 до 24,5% (на сухой сланец), составляя в 1951—1955 годах в среднем 21,6%.

По составу туннельная смола несколько отличается от генераторной смолы, что зависит от большего содержания в туннельной смоле легких фракций, дающих качественное карбюраторное топливо, и меньшего содержания зольных примесей. Больший выход легких фракций объясняется перегревом в пе-

регревателях туннельной печи, в результате чего происходит частичный крекинг выделяющихся паров перегонки до их конденсации (А. А. Кивит и Г. А. Николаев, 1957). Температура при этом доходит до 550°С (Х. Я. Янес, 1960).

Туннельная смола начинает кипеть в силу этих особенностей при значительно более низкой температуре, чем камерная или генераторная смолы. Проба туннельной смолы из Кивиыли, изученная Н. И. Зелениным и С. С. Семеновым (1955), начинает кипеть при 80°С, до 200°С выкипает 14,0 объемного процента смолы, а до 325°С — 41,0%. Удельный вес смолы 0,9781, содержание фенолов 20,5%, асфальтенов 4,29%. Авторы приходят к выводам, что различие между туннельной и генераторной смолой относится только к самым легким фракциям, тогда как в основном состав обеих смол отличается незначительно. В другой пробе туннельной смолы, изученной Н. И. Зелениным (1948), удельный вес был 0,965, начало кипения — 80°С, до 200°С выкипало 20 объемных процентов, а до 325°С — 55%.

Х. Я. Янес (1960), исследуя токсичность сланцевых смол, использовал пробу туннельной смолы, которая имела удельный вес 0,996 (при 20°С), 0,008% золы и температуру вспышки 35°С, тогда как у камерной смолы эти показатели были соответственно 1,091, 0,12 и 116°С, а у генераторной — 1,017, 0,028 и 135°С. По данным Н. И. Зеленина и Д. С. Куратовой (1954), туннельная смола мало отличается от генераторной смолы по химическому составу.

Л. И. Гуляева и Н. И. Пышкина (1955) изучили состав фракции 180—330° туннельной смолы и обнаружили в ней те же классы углеводородов, а также кислородных и сернистых соединений, как и в генераторной смоле (см. выше), и указывают, что изученные фракции генераторной и туннельной смолы имеют один и тот же групповой химический состав. Различия имеются лишь в содержании ароматических углеводородов с конденсированными кольцами. Так, в туннельной смоле (фракция 180—330°С) не были обнаружены аценафтилен, антрацен и фенантрен, найденные в генераторной смоле, отличалось также в некоторой степени строение выявленных нафталинов. В туннельной смоле, по доступным данным, не проводилось определение содержания 3,4-бензпирена.

Общее количество производимой в Эстонской ССР туннельной смолы значительно (сотни тысяч тонн). С этой смолой соприкасаются рабочие на разных участках сланцеперерабатывающего комбината и за его пределами, в других отраслях народного хозяйства.

Установка с твердым теплоносителем

В современных условиях переработка сланца на установке с твердым теплоносителем осуществляется в опытных и опытно-промышленных условиях. В 1950 году была пущена в ход опытная установка на заводе «Ильмарине», давшая положительные результаты, в 1953 году была построена опытно-промышленная установка на комбинате «Кивиыли».

Испытания установки показали возможность создания промышленных агрегатов значительной мощности, которая превышает мощность самых крупных из ныне действующих у нас сланцеперерабатывающих установок. Во время опытов выработано свыше 4800 тонн маслопродуктов и 2,8 млн. м³ высококалорийного газа (А. Кивит, Н. Кунаков, Б. Тягунов, В. Яковлев, 1958). Принято решение построить новый агрегат производительностью 500 т сланцевой мелочи в сутки в течение семилетия 1959—1965 (Н. Е. Кунаков и соавторы, 1957). А. А. Мюрисепп (1958) указывает на необходимость построить в 1959—1965 годах комбинат для переработки сланца с применением твердого теплоносителя, что позволит дать стране десятки тысяч тонн пластических масс, искусственного волокна, азотистых удобрений, синтетических моющих средств и т. д.

Метод термической переработки сланца с твердым теплоносителем был предложен Энергетическим институтом Академии наук СССР и с 1950 года велись исследования по разработке, испытанию и освоению этого процесса коллективами Энергетического института АН СССР, Института химии Академии наук Эстонской ССР, комбината «Кивиыли» и других учреждений.

Преимуществом нового способа по сравнению с существующими (камерная печь с внешним теплоносителем, генераторы и туннельные печи с внутренним теплоносителем — газом), требующими употребления кускового сланца, является возможность применения сланцевой мелочи, составляющей 40% от добываемого сланца и содержащей больше органической массы, чем кусковой сланец (А. Кивит и соавторы, 1958). Кроме того, применение твердого теплоносителя обеспечивает более полное использование органических веществ, идущих при переработке сланца на существующих установках в значительном количестве (до 20%) в отвал. Значительно возрастет и скорость переработки сланца. Если в туннельной печи полукоксование длится 2,5 часа, то на установке с твердым теплоносителем термическое разложение керогена происходит за 10—15 минут (А. Т. Кылль, 1958). Приводимые А. А. Кивитом и Г. А. Николаевым (1957) сравнительные технико-экономические показатели опытно-промышленной установки с твердым теплоносителем, туннельной печи и сланцевого генератора показывают, что новый метод при наименьших затратах металла и кубатуре производственного здания дает наибольший выход смолы (20% от сухого сланца) и наивысший коэффициент полезного действия (75% против 61% при использовании генераторов и 62,5% — туннельных печей).

Принцип переработки сланца состоит в том, что нагретая до температуры 800—850° (или более) мелкая сланцевая зола смешивается в реакторе с перерабатываемым мелкозернистым сланцем и передает ему тепло, на-

гревая до нужной температуры. Возникающие при термолизе керогена пары смолы и газ поступают в систему очистки от пыли и затем в конденсацию, а смесь золы-теплоносителя и коксового остатка сланца поступает в топку, где сжигается горючая часть коксового остатка, за счет чего зола-теплоноситель вновь нагревается до 800—850° и возвращается в реактор. Часть золы используется как строительный вяжущий материал после дополнительной термической обработки.

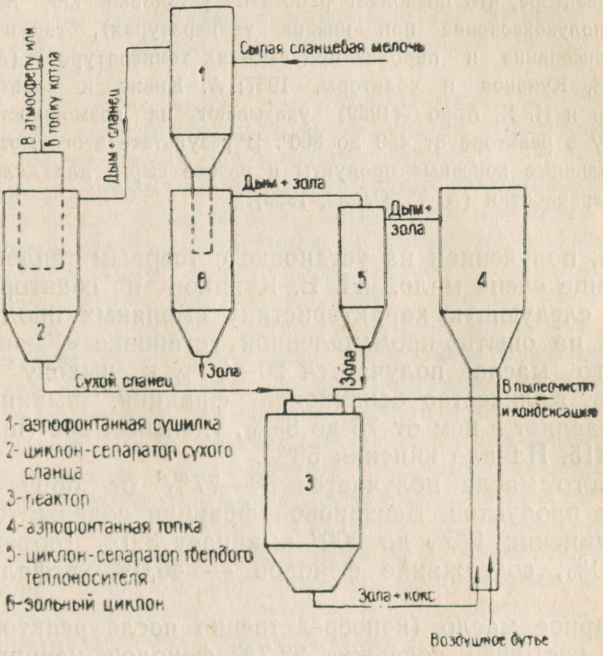


Рис. 7 — Принципиальная схема термической переработки мелкозернистого сланца с твердым теплоносителем. (По Н. Е. Кунакову и соавт., 1957).

Сланцевая мелочь поступает вначале в аэрофонтанную сушилку (*1*), где за счет тепла топочных газов (750—800°) сланец подсушивается при температуре 140—150° (рис. 7). Аэросмесь сухого сланца и топочных газов из сушилки поступает в циклон-сепаратор (*2*), откуда топочные газы выбрасываются в атмосферу, а сухой сланец поступает в реактор (*3*). В реактор поступает также зола сланца (750—850°) из циклона-сепаратора твердого теплоносителя (*5*). В реакторе происходит термическое разложение сланца при температуре 450—480°. В реакторе остается смесь золы и полукокса, содержащая 2,5—3% горючих веществ. Эта смесь направляется в аэрофонтанную топку (*4*), куда подают воздух из воздуходувки. В аэрофонтанной топке происходит дожигание горючих веществ, в результате чего образуются топочные газы и чистая зола с температурой 850°С. Из аэро-

фонтанной топки дымовые газы с золой поступают в циклон-сепаратор (5), в котором зола частично осаждается и идет в реактор, а избыточная зола с дымовыми газами поступает в зольный циклон (6), в котором зола отделяется от дымовых газов. Зола идет либо на переработку для получения зольного вяжущего, либо в систему гидрозолоудаления. Дымовые газы направляются в аэрофонтанную сушилку для подсушки сланца.

Описанный способ переработки сланца отличается от ныне применяемых тем, что можно в широких пределах варьировать температуру термолиза сланца в реакторе, что позволяет работать установке как на смоляном режиме (полукоксование при низких температурах), так и на газовом режиме (коксование и пиролиз при высоких температурах) (А. Т. Кылль, 1958; П. Е. Кунаков и соавторы, 1957; А. Кивит и соавторы, 1958). О. Г. Эйзен и И. Х. Арро (1959) указывают на возможность изменять температуру в реакторе от 450 до 800°. В результате этого могут быть получены различные конечные продукты и разное сырье для дальнейшей химической переработки (А. Т. Кылль, 1958).

Смола, полученная на установке с твердым теплоносителем, изучена еще очень мало. Н. Е. Кунаков и соавторы (1957) приводят следующую характеристику смоляных продуктов, полученных на опытно-промышленной установке «Кивиыли».

Легкого масла получается 20—30% к выходу смоляных продуктов. Количество бензиновой фракции, выкипающей до 200°, составляет в нем от 75 до 85%, удельный вес (при 20°С) — 0,786—0,815. Начало кипения 55°С.

Тяжелого масла получается 53—77% от общего выхода смоляных продуктов. Бензиновой фракции содержится до 5%. Начало кипения 175°, до 200° выкипает 3,0% (объемных), до 325 — 58,0%, содержание фенолов — 46,0%, асфальтенов — 0,2%.

Суммарное масло (непосредственно после реактора) имеет удельный вес 0,955, содержит 23,7% фенолов, начинает кипеть при 68°С, до 200° выкипает 27 объемного процента, до 300° — 55,5%. Групповой состав смолы еще очень мало изучен. О. Г. Эйзен и И. Х. Арро (1959) определили в смоле из опытной установки завода «Ильмарине», полученной при температуре реактора 735°, содержание 0,015% 3,4-бензпирена, кроме того, также 1,2-бензпирен, 1,2-бензантрацен, 2'-метил-1,2-бензантрацен.

В настоящее время со смолой установки с твердым теплоносителем соприкасается ограниченный контингент рабочих (при конденсации), но в перспективе, учитывая большое будущее данного метода, с этой смолой будет в контакте значительное количество людей.

Приведенные сведения о технологии производства и о составе основных смоляных продуктов из эстонского горючего сланца позволяют сделать некоторые обобщения о связи характера этих продуктов с применяемой технологией. Как указывают И. М. Гойхрах и Н. Б. Пинягин (1954), удельный вес смолы тем выше, чем

выше была температура перегонки. Соответственно в смоле содержится и больше ароматических соединений. Смола из камерных печей, получаемая при высокотемпературной переработке, имея наиболее высокий удельный вес, содержит в значительном количестве тяжелые полициклические углеводороды с конденсированными кольцами. Содержание 3,4-бензпирена в ней также наиболее высокое.

Смола, полученная на установке с твердым теплоносителем на заводе «Ильмарине» при температуре реактора 735°, по своим технологическим свойствам и химическому составу сходна с камерной смолой комбината «Кохтла-Ярве» (О. Г. Эйзен и И. Х. Арро, 1959).

Смолы полукоксования — генераторная и туннельная смола — по составу похожи, за исключением содержания в них разных количеств легких бензиновых фракций.

В настоящее время еще нет достаточных фактических данных о связи физических свойств или химического состава той или иной сланцевой смолы с действием ее на организм. Немногочисленные исследования токсических свойств сланцепродуктов (Г. Я. Кингисепп и А. Ю. Раатма, 1952, 1955; Г. М. Горталум, 1955; Х. Я. Янес, 1960) не установили еще определенной связи между составом и биологическим действием отдельных смол. Представляет интерес сравнительное исследование токсикологической характеристики камерной, генераторной и туннельной смол, проведенное Х. Я. Янесом (1960). Было выявлено, что наибольшей летучестью и эффективной токсичностью обладает туннельная смола (имеющая много легких фракций) и что при остром отравлении подопытных животных летучими веществами превалирует действие фенолов. Опыты Х. Я. Янеса, поставленные для выяснения действия этих смол на кожу, выявили, что наибольшим раздражающим действием (при однократной в течение 3 часов аппликации на ухо кролика) обладает генераторная смола, камерная смола действует несколько слабее и туннельная смола еще слабее, однако, определенной связи между степенью и характером этого действия и составом смол не удалось установить.

Что касается канцерогенного действия смол, получаемых при термической переработке сланцев, то имеющиеся данные (см. гл. II) свидетельствуют о выраженном канцерогенном действии камерной смолы на белых мышей. Канцерогенные свойства генераторной смолы изучены недостаточно, причем получены разноречивые данные, а туннельная смола комбината «Кивиыли» изучалась только однократно Л. Ф. Ларионовым (1947), получившим отрицательные результаты. Канцерогенное действие смолы установки с твердым теплоносителем не изучалось до сих пор.

Связи между степенью и характером токсических свойств и канцерогенной активностью, по-видимому, не существует, что

объясняется различными соединениями, оказывающими биологическое действие, — при токсическом действии играют основную роль летучие компоненты, тогда как канцерогенными свойствами обладают более тяжелые соединения. Нет данных также о связи раздражающего кожного действия с канцерогенными свойствами.

Наиболее отчетливой представляется связь между содержанием 3,4-бензпирена и канцерогенным действием смол на подопытных животных. Рассмотренные в предыдущих главах данные свидетельствуют, однако, о том, что существуют продукты переработки топлив (в частности нефти), не содержащие 3,4-бензпирена, но оказывающие канцерогенное действие как на человека, так и на подопытных животных, и что в каменноугольной смоле, кроме 3,4-бензпирена, имеются и другие канцерогенные соединения.

Все это обосновывает необходимость более детального изучения канцерогенных свойств продуктов термолиза горючих сланцев с применением одинаковой методики и на достаточном количестве одинаковых подопытных животных.

Нами проведено исследование канцерогенного действия следующих четырех основных первичных продуктов переработки сланца:

1) камерной смолы комбината «Кохтла-Ярве»,
2) генераторной смолы комбината «Кохтла-Ярве»,
3) туннельной смолы комбината «Кохтла-Ярве»,
4) смолы опытно-промышленной установки с твердым теплоносителем комбината «Кивиыли» (исследования провела кандидат медицинских наук Х. К. Туру под нашим руководством).

2. Изучение канцерогенного действия сланцевых смол

А. Методика исследования

Применявшаяся нами методика экспериментальных исследований была в основном одинаковой для всех последующих опытов. В данном разделе излагаются общие для последующих 4-х глав методические приемы. Существенные видоизменения или отклонения методики будут специально указаны в дальнейших разделах. Изложению результатов опытов будет также предпослана краткая характеристика изучавшегося продукта. Опыты проводились на беспородных белых мышах, полученных из Рижского питомника. В опыт включались самцы и самки в неполовозрелом возрасте (весом 14—17 г), причем мыши разного пола содержались отдельно в клетках по 15—20 особей.

Исследуемая смола наносилась на покрытую волосами кожу мышей в межлопаточной области в количестве одной капли (30—40 мг смолы) 2 раза в неделю, всего 50 раз. В некоторых случаях смазывание проводилось в конце опыта по 1 разу в неделю, учитывая выраженное токсическое действие продукта (например, в опытах с камерной смолой).

Контрольная группа мышей (всего 85 мышей обоего пола) не подвергалась никаким воздействиям и была общей для опытов с камерной и генераторной смолой. Эти животные были предназначены для определения токсического действия изучаемых продуктов, выражающегося в снижении веса и в падеже мышей. Одновременно эта группа служила контролем для выявления спонтанных опухолей. Кроме того, другая группа в 226 мышей была специально оставлена в контроле для выявления частоты спонтанных опухолей у мышей данной разводки, не подвергавшихся воздействию канцерогенных продуктов. Этих мышей не взвешивали. После естественной гибели они подвергались вскрытию и в случаях подозрения на наличие спонтанных опухолей производилось тщательное гистологическое исследование для установления диагноза спонтанной опухоли.

Установление частоты спонтанных опухолей на достаточно большом количестве контрольных мышей являлось необходимым ввиду отсутствия соответствующей характеристики у мышей, использованных нами в опытах.

Кроме того, при установлении частоты спонтанных опухолей были учтены результаты, полученные канд. мед. наук А. И. Высамяэ на контрольной группе в 100 мышей в опытах со сланцевой сажей (см. главу VI).

Подопытных мышей периодически взвешивали одновременно с проведением осмотра, при котором регистрировались изменения на коже в области смазывания. Мыши, павшие в разные сроки опыта (подопытные и контрольные), подвергались вскрытию, причем описывались макроскопические изменения. Кусочки кожи (с места смазывания), легкие, печень, почки, селезенка и в некоторых случаях кусочки кишечника и желудка фиксировались в 10%-ном растворе формалина. У мышей с увеличенными лимфатическими узлами последние также брались для гистологического исследования.

При наличии на коже мышей нескольких опухолевых образований тканевый материал брался таким образом, чтобы в препарат попали в первую очередь опухоли больших размеров или опухоли, подозрительные в отношении злокачественного характера. Также имелось в виду, чтобы в срез попало максимальное число опухолей. Все же в ряде случаев при просмотре препаратов не обнаруживалось того же количества опухолей как на вскрытии, поэтому данные о множественности опухолей приводятся на основании макроскопических наблюдений.

Вскрытию подвергалось максимальное количество мышей, введенных в опыт. Исключение составляли мыши, павшие в первые дни опыта по причинам, явно не зависящим от условий опыта. В части опытов основное внимание уделяли мышам, пережившим 3 месяца опыта, так как у мышей, павших до этого срока, опухолей кожи не обнаруживалось. В единичных случаях трупы мышей не были пригодны для вскрытия по причине выраженного трупного разложения или следов каннибализма.

Все вскрытые мыши были подвергнуты гистологической обработке. Кусочки ткани обезвоживали после формалиновой фиксации в спиртах и заклю-

чали в целлоидин. Срезы толщиной в 8—10 микронов окрашивали железным гематоксилином по Вейгерту и докрашивали эозином или пикрофуксином по ван Гизону. Часть срезов была посеребрена по Тибор Папу с целью выявления агрентофильных волокон.

Для специальных целей производились и другие окраски. Так, в одной серии опытов, проведенной под нашим руководством Х. К. Туру с целью выявить ранние цитологические и гистохимические изменения кожи белой мыши при нанесении камерной смолы, было введено в опыт 37 и использовано 29 белых мышей, которые умерщвлялись (эфиром) спустя 1, 4, 8, 15, 30, 60 дней после начала опыта, состоявшего также в смазывании межлопаточной области 2 раза в неделю камерной смолой. Тканевый материал, полученный на вскрытиях, фиксировали в 96°-ном спирте и заключали в парафин, срезы изготовлялись толщиной в 10 микронов. Эти препараты окрашивали реактивом Шиффа по Фёльгену и метиловым зеленым и пиронином по методу Брашэ для выявления соответственно дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и рибонуклеиновой кислоты (РНК) [Э. Пирс (Pearse, 1954) и Г. И. Роскин, 1951]. Для элективного окрашивания тучных клеток применялся метод Доминичи в модификации Тишуткина (эритрозин-оранж Г и толуидиновое синее) и метод М. Г. Шубича (1958) — окраска кислым бисмарк-коричневым.

При гистологическом исследовании препаратов обращалось в первую очередь внимание на опухолевые изменения эпидермиса и других органов, отмечались также наиболее характерные изменения подкожной соединительной ткани и патологически измененных органов. В опытах, поставленных для выявления гистохимических изменений в клетках, определялись количества ДНК и РНК (малое, умеренное, большое количество), а также регистрировалась толщина эпидермиса и состояние субэпидермальной соединительной ткани.

Некоторого пояснения требует применяемая нами терминология.

Папилломами мы называем все доброкачественные эпидермальные опухоли, разрастающиеся над поверхностью кожи. Небольшие папилломы без ножки имели обычно нерезко утолщенный и ороговевший эпидермис, покрывающий соединительнотканное разрастание субэпидермальной ткани (строму). В части случаев папилломы были с тонкой ножкой, с умеренно утолщенным эпидермисом, покрывающим отростки папилломы, и с незначительным ороговением (рис. 19, 46). Макроскопически такие папилломы имеют нежно-розовый цвет и дольчатое строение, напоминающее цветную капусту. У значительной части мышей доброкачественные опухоли имели другое строение и представляли собой обширные разрастания резко утолщенного эпидермиса с массивным ороговением, причем эти разрастания образовали широкое основание опухоли, сужающейся к поверхности. Макроскопически такие опухоли обычно напоминают конус, образуя так называемый кожный рог (рис. 22, 49). Ф. Шубик, Р. Базерга и А. Ритчи (Shubik, Baserga, Ritchie, 1953) называют такие опухоли коническими опухолями. Наблюдавшиеся нами папилломы на ножке также, как правило, покрывались по мере роста плотными роговыми образованиями. Д. Сандерлэнд, У. Смит и К. Сугиура (1951), описывая морфологию опухолей, вызванных продуктами крекинга нефти, делят папилломы на два основных гистологических типа — с пальцевидными отростками и тонкой

ножкой и с широким основанием и меньше выраженным ростом над поверхностью. Между этими двумя типами они отмечали различные переходные формы.

К доброкачественным опухолям нами условно причислялись опухолевые разрастания эпидермиса в глубь кожи в тех случаях, когда эти разрастания не прорастали в кожную мышцу и представляли собой фактически начинающийся рак (рис. 54, 55). Некоторые авторы (Г. Дедерлейн, 1926; Г. Эндеруонт и Дж. Эджкомб, 1956, и др.) выделяют такие опухоли; нами они регистрировались, но при подсчетах процента пораженных опухолями мышей причислялись к доброкачественным.

Критерием злокачественности опухоли служило выявляемое при гистологическом исследовании прорастание раковой ткани в кожную мышцу. Этим критерием руководствовалось подавляющее большинство исследователей (А. Лейч, 1922; В. Дрейфусс и Б. Блох, 1922; Г. Дедерлейн, 1926; Б. Липшютц, 1923; Л. М. Шабад, 1947, и др.), указывая, что одного атипизма клеток недостаточно для постановки диагноза злокачественной опухоли. Э. Кеннеуэй (1925) считал опухоли злокачественными, когда эпителиальные очаги достигали кожной мышцы. Мы все же придерживались признаков врастания в кожную мышцу и считали опухоль злокачественной только в том случае, если хоть одно волокно кожной мышцы находилось поверхностнее ракового очага или если даже небольшие, но определенные очажки раковой ткани обнаруживались между волокнами кожной мышцы (рис. 75, 76).

Раковые опухоли подразделялись нами соответственно их гистологическому строению на ороговевающие и неороговевающие раки и на цитобластому. Последнего вида опухоли имели совершенно атипическое строение клеток, которые нельзя было отнести ни к эпителию, ни к соединительной ткани. В ряде случаев можно было отметить небольшие участки опухолевой ткани, напоминающие плоский эпителий или постепенный переход от плоскоклеточных в веретенообразноклеточные структуры, что доказывало эпителиальное происхождение этих опухолей (гл. IV, раздел 4).

Наряду с изложенными качественными морфологическими признаками, являющимися основой для оценки канцерогенного действия тех или иных продуктов переработки эстонского сланца, нами применялись и некоторые способы количественного определения канцерогенной активности этих продуктов.

Наиболее часто канцерогенная активность определялась в виде процента пораженных опухолями и пораженных раком мышей к количеству мышей, доживших до первой опухоли. Эти показатели брались также в основу при сравнении между собой тех или иных серий путем установления достоверности при так называемой альтернативной изменяемости, для чего использовалась формула (М. И. Мостковый, 1954)

$$t = \frac{P_1 - P_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}},$$

где P_1 = % пораженных опухолями мышей в одной серии,
P_2 = % пораженных опухолями мышей в другой серии,
m = средняя ошибка, которая вычислялась по формуле

$$m = \sqrt{\frac{p^1 \cdot p^2}{n}} \%,$$

где p^1 = % мышей с опухолями,
p^2 = % мышей без опухолей,
n = количество мышей, доживших до первой опухоли.

Для определения существенности различия в канцерогенной активности при характеристике некоторых серий опытов применялся также метод «хи квадрат», для чего использовалась формула (М. И. Мостковый, 1954).

$$\chi^2 = \frac{(а \cdot г - б \cdot в)^2 \ (а + б + в + г)}{(а + в) \ (б + г) \ (а + б) \ (в + г)}$$

на основании четырехпольной таблицы

а	б	а + б
в	г	в + г
а + в	б + г	а + б + в + г

Разница рассматривалась как существенная с риском ошибки на 5%.

Эти показатели не дают, однако, полной характеристики канцерогенной активности продуктов, особенно при их сравнении между собой, так как нас интересует не только процент мышей, пораженных опухолями, но также динамика нарастания количества таких мышей на протяжении опыта, что дает указание и на латентный период и исключает мышей, павших до определенного срока от токсических и других воздействий.

Для этой цели наиболее подходящей является формула статистической обработки, предложенная Г. Рейссигом (Reissig, 1956) и позволяющая установить процент мышей, пораженных опухолями, к количеству мышей, имевших возможность получить опухоли к данному сроку, выражая тем самым степень бластомогенной активности в динамике

$$E_t = \frac{100 \ T_t}{A_0 - M_t} \%, \quad \text{где} \quad T_t = T_t^m + T_t^v$$

и T_t^m = количество павших мышей, пораженных опухолями к данному сроку,
T_t^v = количество живых мышей, пораженных опухолями к данному сроку,
A_0 = количество мышей, взятых в опыт,
M_t = количество мышей, не пораженных опухолями, павших к данному сроку,
E_t = бластомогенный эффект в данный срок опыта, т. е. процентное соотношение мышей, пораженных опухолями, к количеству мышей, которые могли получить опухоли к данному сроку (t).

Для решения второстепенного вопроса о падении веса мышей в некоторых сериях, что может указывать на токсическое действие изучаемого продукта, нами вычислялись средние арифметические (М) веса мышей в данной серии к данному сроку и проводилась вариационно-статистическая обработка достоверности разности этих средних по формуле (М. И. Мостковый, 1954)

$$t = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{\frac{(n_1 + n_2)\ (\Sigma v_1^2 - n_1 M_1^2 + \Sigma v_2^2 - n_2 M_2^2)}{n_1 n_2\ (n_1 + n_2 - 2)}}},$$

где n_1 и n_2 — количество мышей в двух сериях,

Σv_1 и Σv_2 — суммы веса мышей в двух сериях.

Разность рассматривалась как существенная с риском ошибки меньше чем в 5%.

Все подопытные животные обозначены текущей нумерацией, в которую вошли только вскрытые животные. Мыши, введенные в опыт, но не подвергнутые вскрытию, в нумерацию не входят. Лабораторный номер (первоначальная нумерация отдельных серий) отличается от номера по текущей нумерации и приводится в случаях надобности в скобках (если, например, в опубликованных ранее статьях приводятся лабораторные номера).

В технической литературе еще не установилась терминология продуктов переработки горючих ископаемых. Наравне применяются названия и «смола» и «масло». Мы называем смолой только первичный продукт перегонки сланца.

Б. Камерная смола

В опытах на 111 белых мышах изучалось действие на кожу камерной смолы из комбината «Кохтла-Ярве» со следующими показателями:

удельный вес — 1,060 при 20°С,
вязкость по Энглеру при 75°С — 1,5°,
температура вспышки — 80°С.

Группового и фракционного состава смолы не определяли. П. П. Дикун в лаборатории экспериментальной онкологии Института онкологии Академии медицинских наук СССР исследовал эту смолу спектрально-флуоресцентным методом (П. П. Дикун, 1955, 1955а) и определил в ней содержание 0,1% 3,4-бензпирена.

Ввиду токсического и резкого канцерогенного действия смолы все мыши пали до 48-го смазывания. Вскрытию и подробному изучению было подвергнуто 86 мышей.

Результаты опытов

При осмотрах мышей в первые недели опыта отмечалось склеивание шерсти смолой ввиде плотной корки, которая постепенно отторгалась, оставляя гладкую облысевшую кожу в области смазывания. На втором месяце опыта у части мышей шерсть отрастала вновь, но была значительно реже, чем первоначальная. У части мышей в области смазывания образовались струпья, при удалении которых обнажалась язвенная поверхность. Таких мышей было сравнительно немного, и большинство из них пало в течение первых двух-трех месяцев опыта. В живых остались главным образом мыши, у которых отсутствовали обширные язвенные процессы. Первые опухоли появились у единичных мышей спустя 68—70 дней от начала опыта. До этого срока дожило 88 мышей.

Спустя 72 дня от начала опыта у пяти мышей были обнаружены небольшие (около 2 мм в поперечнике) розовые бородавки. Через 3 недели, к концу 3-го месяца опыта, папилломы были обнаружены у 20 мышей (из 70 доживших до этого срока). В дальнейшем папилломы увеличивались, часть из них подвергалась усиленному ороговению — верхушки папиллом становились темно-коричневыми и твердыми на ощупь. Некоторые папилломы достигали длины до 10—15 мм и по форме напоминали кожный рог. На 106-й день опыта более половины мышей, оставшихся в живых, имели опухолевые образования, из которых часть была с выраженным ороговением. У единичных мышей опухоли начинали разрастаться у основания, что можно было расценивать как признак озлокачествления (рис. 20, 27). На 128-й день опыта (36 смазываний) опухоли были почти у всех мышей, доживших до данного срока (у 42 из 47). У большинства мышей на месте смазывания отмечалось от 2 до 5 опухолевых образования неодинаковой величины и различных по степени ороговения и форме. При последнем осмотре (161-й день опыта) живых мышей было 14, у всех были опухоли. К этому времени среди павших мышей у 17 были злокачественные опухоли и у 19 мышей доброкачественные опухоли. Общее количество мышей, пораженных опухолями, уменьшилось на 4 мыши, что объясняется, наряду с каннибализмом, отторжением папиллом в результате травмы или их обратным развитием. Подобные явления отмечены почти всеми исследователями, изучавшими действие на кожу канцерогенных продуктов (Л. М. Шабад, 1947; Д. Сандерлэнд с соавторами, 1951, и др.). В данной серии опухоли возникли всего у 49 мышей, из них у 27 мышей злокачественные и у 22 доброкачественные. По отношению к количеству мышей, доживших до первой опухоли (88), это составляет 55,7% мышей, пораженных опухолями. Злокачественные опухоли возникли у 30,6% мышей, доживших до первой опухоли.

При вычислении показателя пораженности мышей опухолями по формуле Г. Рейссига ($E_t = \frac{100\ T_t}{A_o - M_t}$) % можно видеть, что уже на 161-й день опыта 100% мышей, имевших возможность получить опухоли, были ими поражены (см. табл. 14 и рис. 8).

Таблица 14

Значения величин формулы $E_t = \frac{100\ T_t}{A_o - M_t}$ %
в разные сроки опыта (камерная смола)

Обозначения формулы	Дни от начала опыта						
	66	72	93	106	128	161	188 конец
T_t	—	5	20	35	54	50	49
T_t^m	—	—	—	1	12	36	49
T_t^v	—	5	20	34	42	14	0
M_t	23	34	41	45	52	61	62
$A_o - M_t$	88	77	70	66	59	50	49
E_t %	—	6,5	28,5	53	91,5	100	100

Падеж мышей в течение первых месяцев опыта можно объяснить токсическим и раздражающим действием смолы. Последнее выражалось в развитии у части мышей язвенных процессов и в облысении у всех мышей. В последние месяцы опыта мыши погибали преимущественно вследствие развития больших злокачественных опухолей, нередко сопровождавшихся явлениями распада. По сравнению с контрольной группой мыши погибали значительно быстрее.

Все мыши были в значительной степени истощены, на что указывает замедленный по сравнению с контролем (см. рис. 9) прирост веса (существенная разность установлена методами вариационной статистики). На вскрытии у мышей, как правило, не обнаруживалось жировой ткани под кожей или около почек.

Микроскопическому исследованию подвергнуты мыши, павшие после трех месяцев опыта, общим количеством 67 мышей.

При гистологическом исследовании кожи в участках стойкого облысения можно было обнаружить в собственно коже полное отсутствие придатков кожи и заметное огрубение и утолщение коллагеновых волокон, а также несколько увеличенное против нормального количество клеточных элементов, среди которых преобладали гистиоциты, фибробласты и лимфоидные клетки, тогда как плазматических клеток и лейкоцитов

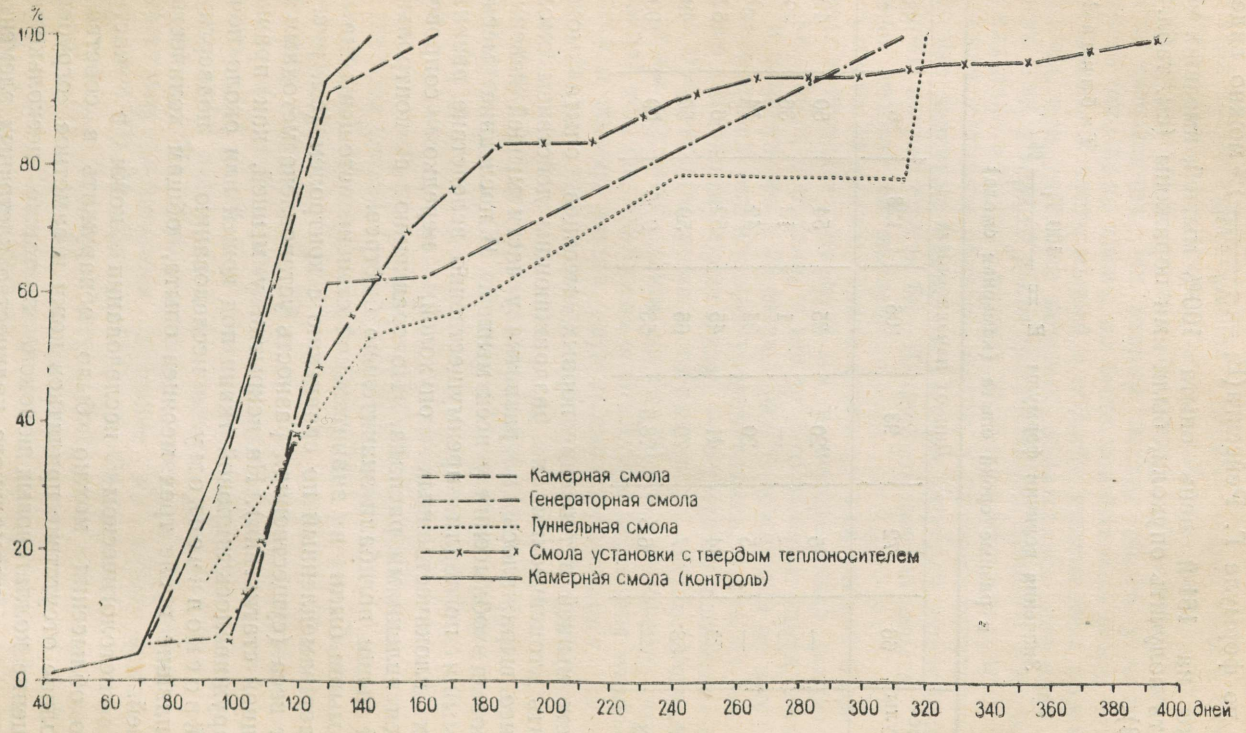


Рис. 8 — Процент (E_t) мышей, пораженных опухолями кожи, в разные сроки опытов с камерной, генераторной и туннельной смолами и смолой установки с твердым теплоносителем.

было меньше. Отмечалось также наличие тучных клеток в умеренном количестве. На границе облысевшего участка кожи имелись атрофические волосяные фолликулы и остатки сальных желез. В ряде случаев обнаруживались также гиперпластические и неправильные по форме волосяные фолликулы (регенерация).

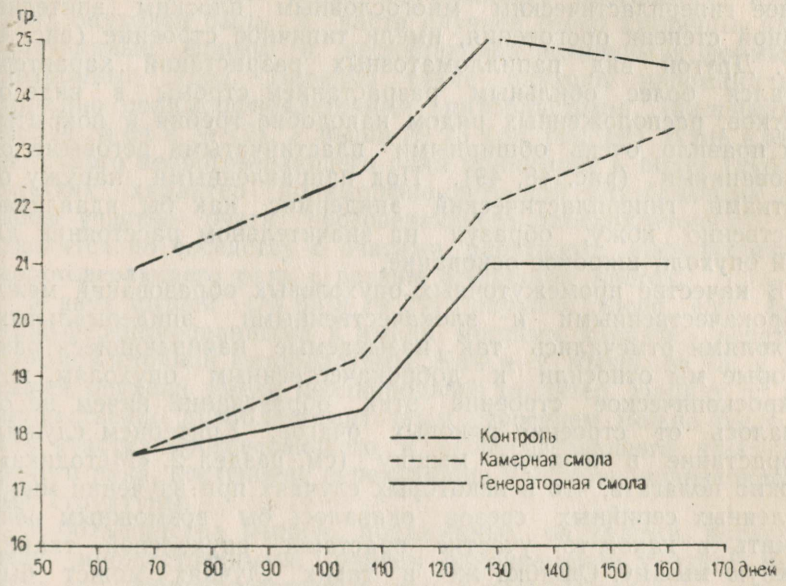


Рис. 9 — Динамика среднего веса мышей, смазанных камерной и генераторной смолами и контрольных мышей.

Эпидермис подвергался заметной гиперплазии и не имел обычного волнистого строения соответственно сосочкам кожи, хорошо выраженным при неизмененной коже (рис. 34). Вместо обычных 3—5 слоев клеток, насчитывалось до 10 и 15 слоев, причем верхние слои подвергались гипер- и паракератозу. Клетки более глубоких слоев эпидермиса были неравномерно гипертрофированы и частично содержали ядра неодинаковой степени окрашиваемости (рис. 36, 37).

В ряде случаев отмечалось неравномерное разрастание эпидермиса в виде одного или нескольких очагов, а также гиперплазия эпидермиса типа акантоза (рис. 39) или в виде отдельных небольших тяжей эпителия, врастающих в собственно кожу. В некоторых случаях в собственно кожу вдавался более или менее глубоко округлый очаг с концентрическим расположением эпидермальных клеток, в центре которого иногда отмечались ороговевающие клетки (рис. 40).

Такие атипические разрастания эпидермиса встречались в более поздние сроки в ряде случаев вместе с выраженными опухолями. Их можно рассматривать как участки, из которых начинают развиваться опухоли, прорастающие в глубь кожи и подвергающиеся в дальнейшем озлокачествлению.

Папилломы на ножке с древовидно разветвляющейся нежной соединительнотканной стромой, покрытой более или менее гиперпластическим многослойным плоским эпителием разной степени ороговения, имели типичное строение (рис. 46, 47). Другой вид папилломатозных разрастаний характеризовался более обильным разрастанием стромы в виде отростков, расположенных рядом наподобие гребня и покрытых, как правило, очень обширными пластинчатыми роговыми образованиями (рис. 48, 49). Под направленными наружу отростками гиперпластический эпидермис как бы вдавливает собственно кожу, образуя на значительном расстоянии для всей опухоли широкое основание.

В качестве промежуточных опухолевых образований между доброкачественными и злокачественными эпидермальными опухолями отмечались так называемые начинающиеся раки, которые мы относили к доброкачественным опухолям, хотя микроскопическое строение этих образований ничем не отличалось от строения раковых очагов. Критерием служило прорастание в кожную мышцу (см. раздел 2, «Методика»). Можно полагать, что в некоторых случаях при изучении многочисленных серийных срезов оказалось бы возможным обнаружить в каком-то участке врастание опухолевой ткани в кожную мышцу. Ошибка же в таких случаях может быть только в сторону уменьшения количества обнаруженных раковых опухолей.

У одной мыши (№ 57) было обнаружено своеобразное изменение эпидермиса, которое обычно не встречается у мышей в подобных опытах, напоминающее болезнь Пэджета или Боуена (рис. 56). На небольшом протяжении эпидермис равномерно утолщен и содержит своеобразные клетки, напоминающие опухолевые; часть из них значительно увеличена, со светлой протоплазмой, круглые, некоторые клетки имеют увеличенные ядра. При этом никакого заметного врастания вглубь не отмечается. В данном случае бросалось в глаза также обилие тучных клеток над эпидермисом, измененным описанным образом. Умеренное количество лейкоцитов находилось как под эпидермисом, так и между его клетками. Такое изменение можно расценивать как начинающийся интраэпидермальный рак, а скопление тучных клеток, количество которых часто увеличивается при воздействии разных канцерогенных веществ на кожу (см. Дж. Туорт и Ч. Туорт, 1932; В. Фишер и И. Кюль, 1958, и др.), можно рассматривать согласно данным литературы [В. Кениг (König, 1955), У. Крамер, У. Симпсон

(Cramer, Simpson, 1944) и др.] как проявление противоопухолевой защитной реакции организма.

Злокачественные новообразования кожи были представлены главным образом ороговевающим плоскоклеточным раком, но в части случаев (у 7 мышей из 27 со злокачественными опухолями) были раковые опухоли без ороговения или с небольшими участками слабо выраженного ороговения. Клетки таких опухолей были в части случаев резко атипичны, имели причудливые формы и неодинаковой величины и формы гиперхромные ядра. Нередко такие опухоли напоминали по строению полиморфноклеточные цитобластомы (например, у мышей № 64 и № 72). У мыши № 75 (см. рис. 64) ткань плоскоклеточного неороговевающего рака принимает в более глубоких участках характер полиморфноклеточной цитобластомы, а в одном участке очаги ороговевающего плоскоклеточного рака находятся по соседству с очагами растущего инфильтративно неороговевающего рака с резким атипизмом клеток.

У двух мышей (№ 63 и № 79) опухоли были еще более дедифференцированными и имели местами характер веретенообразноклеточной цитобластомы. Как и у мыши № 75, у этих мышей опухоли имели неоднородный характер. Наряду с преимущественно цитобластоматозным строением можно было видеть участки ороговевающего и неороговевающего плоскоклеточного рака, постепенно переходящие в веретенообразноклеточные структуры.

У большинства мышей, пораженных опухолями, последние были множественными, причем одновременно у одной мыши были как доброкачественные, так и злокачественные опухоли. Нередко на поверхности кожи возвышалась папиллома, а в ее основании разрасталась раковая ткань. В части случаев можно было проследить непосредственный переход отдельного участка эпителия папилломы в рак, в других случаях такой связи обнаружить не удавалось. Нередко отмечалось разрастание опухолевой ткани под малоизмененным (гиперпластическим и сглаженным) эпидермисом.

Более чем у половины мышей раковые опухоли были в той или иной мере подвергнуты распаду. Нередко некроз охватывал почти всю опухолевую ткань, и лишь в виде небольших сохранившихся очажков на периферии опухоли можно было обнаружить раковые клетки. В таких случаях некроз ткани захватывал также более глубокие ткани, которые были, как правило, в значительной степени инфильтрированы воспалительными клетками, образуя демаркационный вал.

Не исключена возможность, что в ряде случаев, когда нами обнаруживались язвы на месте отмеченных ранее при осмотрах крупных опухолевидных образований, имел место распад опухоли с последующим отторжением омертвевшей ткани, так как у некоторых мышей не удавалось обнаружить остатков

опухолевой ткани на дне язвы. На основании изучения препаратов было невозможно в таких случаях диагностировать опухоль. Ошибка могла иметь, следовательно, место в направлении уменьшения количества обнаруженных злокачественных опухолей.

У небольшой части мышей (у 8 из 67) гистологически обнаруживались только язвенные процессы, имеющие характер первичных изменений. Язва была покрыта скоплениями некротических масс в виде детрита клеток и остатков роговых образований с примесью лейкоцитов и остатков волос. Дно язвы образовывала собственно кожа, в которой отсутствовали придатки волос и которая была утолщена и в резкой степени склерозирована. Сильно огрубевшие коллагеновые волокна с явлениями гиалинизации образовывали плотную рубцевидную ткань с более или менее выраженной воспалительной инфильтрацией. Скопления воспалительных клеток проникали местами в более глубокие слои — в подкожную ткань и в мышцы спины. Особенно резкие степени изъязвления до глубоких слоев встречались в данной серии редко.

Такие язвенные изменения можно отнести за счет местного некротизирующего действия камерной смолы, которое было выражено в умеренной степени.

В собственно коже в ряде случаев отмечалось наличие большого количества тучных клеток, главным образом в участках, где отсутствовали изъязвление и склеротические изменения коллагеновой ткани. Наибольшее количество тучных клеток обнаруживалось при наличии атипических очаговых или диффузных разрастаний эпидермиса или начальных стадий опухолевых разрастаний. При массивной лейкоцитарной инфильтрации (демаркационное воспаление), при резком склерозе и в области распространенных раковых очагов тучных клеток было мало или они полностью отсутствовали.

Из общего количества 49 мышей, пораженных опухолями (у 27 — злокачественные), у 7 мышей были обнаружены метастазы рака кожи, у трех мышей — в лимфатических узлах подмышечной области или шеи и у 4 мышей — в легких. По гистологическому строению метастазы мало отличались от первичных очагов. У двух мышей (№ 33 и № 34) метастазы в легких возникли в необычно ранние сроки — мыши пали соответственно на 115 и 118 день опыта. У обеих мышей в первичном очаге был плоскоклеточный ороговевающий рак с распадом, и метастазы распространялись по ходу крупных сосудов и непосредственно в легочной ткани в виде узлов (см. рис. 69 и 70).

Кроме опухолей кожи, у мышей данной серии других опухолей не было, за исключением аденомы молочной железы у одной мыши (№ 36).

Во внутренних органах встречались различные вос-

палительные процессы, которые не имели характерных особенностей или связи с отмеченными опухолевыми процессами.

В легких часто наблюдалась десквамативная пневмония. Альвеолы были в большей или меньшей степени заполнены альвеолярными фагоцитами с округлым или почкообразным ядром и круглым клеточным телом различной величины. В части случаев пневмония имела характер гнойной бронхопневмонии с округлыми очагами скопления лейкоцитов и с центральным распадом этих очагов.

У трех мышей (№ 53, 56, 60) в легких были своеобразные скопления клеток ретикулярного типа с округлым или почкообразным ядром и неодинаковой величиной. Очаги имели разные размеры, замещая в двух случаях большие участки легочной доли.

В центральной части такие очаги подвергались распаду. Хотя эти очаги и напоминали опухолевые разрастания ретикулярных клеток, их, очевидно, следует принимать за особое гранулематозное воспаление неясной природы. У части мышей вокруг крупных сосудов легких имелись плотные, в некоторых случаях обширные скопления плазматических клеток с резко базофильной протоплазмой. Часто такие очаги были пронизаны огрубевшими коллагеновыми волокнами.

В печени почти у всех мышей обнаруживалось значительное количество лейкоцитов, нередко в виде диффузной инфильтрации ткани печени, а чаще (у 29 мышей из 64) в виде округлых очажков — микроабсцессов. Очевидно, такие изменения можно расценивать как явления сепсиса, наступившего незадолго до гибели животного. Почти всегда микроабсцессы обнаруживались у мышей, у которых на коже были обширные язвы или отмечался распад опухоли. С язвенными процессами был, видимо, также связан амилоидоз печени, отмеченный в слабой или умеренной степени у ряда мышей. У нескольких мышей в печени отмечались также небольшие округлые скопления разных стадий незрелых кровяных клеток, представляющие собой очаги экстрамедуллярного миелопоэза, нередко описываемого в подобных опытах (Б. Липшютц, 1923; Г. Дедерлейн, 1926; В. Фишер и И. Кюль, 1958, и др.). У нескольких мышей в печени обнаруживались ленточные глисты, заключенные в фиброзную капсулу.

Селезенка была у многих мышей увеличенной, что было вызвано гиперплазией пульпы. У трети всех мышей можно было обнаружить плазмоцитарную метаплазию, наиболее отчетливо выраженную вокруг фолликулов селезенки. В ряде случаев плазматические клетки замещали фолликулы почти целиком, оставляя лишь в центре фолликула небольшой участок лимфоидных клеток. При этом наблюдалось более или менее выраженное разрастание коллагеновых волокон. Амилоидоз встречался в селезенке значительно чаще, чем в печени,

и был более выраженным. Более половины всех исследованных гистологически мышей имели разные степени амилоидоза селезенки, который, так же как и в печени, обнаруживался в основном у мышей, пораженных обширными очагами распада кожи, и встречался главным образом у мышей, проживших более длительный срок опыта.

В почках нередко обнаруживались более или менее распространенный межуточный склероз и скопления гистиоцитарных и плазматических клеток. У незначительного количества мышей был амилоидоз как клубочков, так и канальцев почек, а у двух мышей был обнаружен в почках внутриклеточный паразит — споровик *Klossiella muris*.

В надпочечниках, которые попадали случайно в изученные срезы, часто отмечались воспалительные процессы в корковом слое. Как правило, наличие характера и тяжести очаговых воспалительных поражений надпочечника соответствовали таковым в печени. В мозговом слое надпочечников таких изменений ни разу не отмечалось. У некоторых мышей имел место амилоидоз центральных зон коркового слоя надпочечника.

Описанные изменения во внутренних органах не могут быть связаны с канцерогенным действием камерной смолы, но свидетельствуют о тяжелых воспалительных процессах и сепсисе, наступающих как вторичные изменения и, по-видимому, связанных с процессами тканевого распада, вызванных как непосредственно раздражающим и некротизирующим действием камерной смолы, так и распадом развившихся на коже мышей злокачественных опухолей. Несомненно, часть изменений во внутренних органах следует отнести и за счет общетоксического действия камерной смолы, ослабившего защитные реакции организма. Вместе с тем следует подчеркнуть, что ряд изменений (хронические воспалительные процессы в легких, некротические и гнойные очаги в печени, амилоидоз внутренних органов) обнаруживался нередко и у контрольных мышей.

При изучении ранних морфологических изменений и гистохимических сдвигов в эпидермисе белых мышей при воздействии камерной смолой (серия, проведенная Х. К. Туру) было установлено, что камерная смола вызывает в клетках эпидермиса в первые дни характерные для опухолевого процесса гиперпластические явления. Такие изменения описаны Дж. Орром (Orr, 1938), Б. Пуллингером (Pullinger, 1940) и другими авторами, изучавшими действие на кожу мышей чистых канцерогенных и родственных им неканцерогенных соединений и обнаружившими характерные для канцерогенных соединений изменения как в эпидермисе, так и субэпидермальных тканях. А. Глюксман (Glücksmann, 1945) изучал действие чистого бензпирена на кожу мышей и сравнивал полученные изменения с регенеративными процессами, возникавшими при воздействии неканцерогенных раздражителей, и

также описывает в эпидермисе мыши характерные для канцерогенеза изменения.

Наблюдавшиеся в опытах Х. К. Туру изменения сводились вкратце к следующему. Эпидермис в первые дни немного утолщался, главным образом за счет увеличения клеток и ядер и за счет увеличения количества клеток. Если в первые дни в клетках эпидермиса содержится мало рибонуклеиновой кислоты (РНК), то в опытах длительностью 30 и 60 дней можно обнаружить значительные количества РНК (рис. 43). В части случаев отмечались резко увеличенные ядрышки в клетках эпидермиса (рис. 44). Содержание дезоксирибонуклеиновой кислоты в ядрах, особенно поверхностных слоев эпидермиса, было несколько уменьшено. Отмечается также увеличение содержания РНК в соединительнотканных клетках собственно кожи соответственно удлинению срока опыта, параллельно с чем происходило также увеличение количества соединительнотканных клеток. Особенно можно было отметить увеличение количества плазматических клеток. Тучные клетки встречались в значительном количестве, причем по мере удлинения срока опыта обнаруживалось больше тучных клеток, зерна которых располагались вне клеток. Наблюдавшиеся в клетках эпидермиса изменения, особенно увеличение количества РНК, считаются характерными для опухолевой гиперплазии клеток. Подобные изменения отмечались рядом авторов [А. Г. Андрес, 1951; Е. А. Кочарова, 1953; Р. Стоуэлл (Stowell, 1945) и др.], и они аналогичны изменениям, возникавшим у мышей при воздействии чистыми канцерогенными соединениями. Увеличение количества РНК в ядрышках и увеличение их размеров можно рассматривать как характерное для предопухолевых изменений явление.

Таким образом, опыты с камерной смолой отчетливо подтвердили данные экспериментов других исследователей. Сланцевая камерная смола, содержащая десятые доли процента 3,4-бензпирена, обладает резко выраженным канцерогенным действием на белых мышей, проявляющимся характерным образом уже при кратковременных опытах, как на это указывают и данные гистохимических исследований. Наряду с этим камерная смола обладает выраженным общетоксическим действием, вызывая истощение и ранний падеж мышей, и оказывает местное раздражающее действие, что выражается в облысении кожи и возникновении язвенно-некротических процессов у части мышей.

В. Генераторная смола

Изучалось действие на кожу белых мышей средней пробы генераторной смолы (3-й, 4-й и 5-й газогенераторных станций)

сланцеперерабатывающего комбината «Кохтла-Ярве» со следующими показателями:

удельный вес — 0,956 при 20°С,
вязкость по Энглеру при 75°С — 2,5°,
температура вспышки — 110°С.

П. П. Дикун (Институт онкологии Академии медицинских наук СССР) определил спектрально-флуоресцентным методом наличие 0,01% 3,4-бензпирена в данной пробе генераторной смолы.

Опыты проводились одновременно с изучением действия камерной смолы на 105 мышах обоего пола (Методика см. выше).

Результаты опытов

При осмотрах мышей в первые недели опыта обнаруживалось, так же как и при воздействии камерной смолы, склеивание шерсти смолой в виде корки и отторжение ее, в результате чего оставался облысевший участок кожи. В дальнейшем у части мышей шерсть отрастала вновь, но у большей части мышей начали образовываться большие струпья, покрывавшие язвенные поверхности. Сравнительно большое количество пораженных язвами мышей пало в ранние сроки (на 4-й и 5-й неделе опыта). Язвы были, как правило, глубокими, дно их было крепко спаяно с мышцами спины. У части животных язвы не образовывались и на коже, облысевшей в области нанесения смолы, отмечалось шелушение и наличие маленьких желтоватых корочек (расчесы).

Спустя 72 дня от начала опыта у 4-х мышей были обнаружены на облысевшей коже небольшие бородавки. В дальнейшем количество мышей, пораженных опухолями, нарастало медленно, спустя дальнейшие три недели опухоли имелись у тех же 4-х мышей. Преобладающая часть мышей имела струпья и корки различных размеров. Так, на 106-й день опыта у 36 мышей (из 47 доживших до этого срока) были струпья, у 7 мышей было только облысение, а у 5 мышей — небольшие папилломы (у части мышей в комбинации с язвами и корочками). Лишь одна папиллома была средних размеров, высота других не превышала 3—4 мм. Ни у одной мыши не было множественных папиллом.

Спустя четыре месяца от начала опыта (на 128-й день) уже у 17 мышей, из доживших до этого срока 39, были опухоли и у 12 мышей на месте смазывания были язвы, покрытые струпьями. К этому времени пало значительное количество мышей с язвами. В это время у ряда мышей было по 2—3 небольших или средних и небольших папилломы, часть из которых была покрыта роговым слоем. У двух мышей опухоли в

виде кожного рога приобрели значительные размеры (высотой до 8—10 мм).

При последнем осмотре (161-й день опыта) в живых были 23 мыши, из которых у 13 отмечались доброкачественные опухоли приблизительно такого же вида, как и при предыдущем осмотре. У двух мышей возникшие ранее опухоли не были обнаружены (каннибализм? регрессия?).

В данной серии опухоли развились всего у 21 мыши, из них ни одна мышь не имела злокачественных опухолей и только у четырех мышей при гистологическом исследовании были обнаружены разрастания опухолевой ткани вглубь, что расценивалось как наличие начинающегося рака. Эти мыши были также отнесены к мышам с доброкачественными опухолями. По отношению к количеству мышей, доживших до первой опухоли (73), это составляет 28,8% мышей, пораженных доброкачественными опухолями.

При вычислении показателя пораженности мышей опухолями по формуле Г. Рейссига можно видеть, что 100% мышей, имевших возможность получить опухоли, были поражены ими только к концу опыта (271 день).

Таблица 15

Значение величин формулы $E_t = \frac{100\ T_t}{A_o - M_t}\ \%$ **в разные сроки опыта (генераторная смола)**

Обозначения формулы	Дни от начала опыта						
	66	72	93	106	128	161	271
T_t	—	4	4	7	19	17	21
T_t^m	—	—	—	2	2	4	21
T_t^v	—	4	4	5	17	13	0
M_t	32	35	44	56	64	78	84
$A_o - M_t$	73	70	61	49	31	27	21
E_t %	—	5,6	6,5	14,2	61,3	62,9	100

Падеж мышей в данной серии был более ускоренным по сравнению с контролем, чем в предыдущей серии (при воздействии камерной смолы). Это можно видеть и при сопоставлении количества мышей, павших к данному сроку (M_t), в табл. 14 и 15. Как мы уже отметили, в первые месяцы опыта пало много мышей, у которых возникли обширные язвы на месте смазывания. Так, спустя 106 дней опыта, в данной серии пало 58 мышей, из которых у 2 были опухоли, что составляет более половины мышей, взятых в опыт, тогда как ка-

мерная смола обусловила к этому же сроку падеж лишь 46 мышей, что значительно меньше половины (составляющей 55 мышей). В общем же последние мыши в данной серии жили значительно (почти на 3 месяца) дольше, чем в предыдущей серии, что объясняется отсутствием у них крупных распадающихся злокачественных опухолей. Падеж этих мышей был к концу опыта почти параллельным падежу мышей в контрольной группе. Это можно объяснить прекращением токсического действия смолы после окончания смазываний. Все мыши были очень истощены, особенно в первые месяцы опыта. Прирост веса был несколько быстрее лишь в конце опыта (см. рис. 9). На вскрытии у большинства мышей было отмечено отсутствие подкожной и околопочечной жировой ткани.

Микроскопическому исследованию были подвергнуты мыши, павшие после трех месяцев опыта, общим количеством 57 мышей.

В коже обнаруживались типичные для облысения явления атрофии и отсутствия придатков кожи и утолщение эпидермиса, которое было менее выраженным, чем при смазывании камерной смолой. Эпидермис имел до 6—10 слоев клеток, редко до 12—15. У большинства мышей были, однако, настолько обширные язвенные процессы, что захватывали всю область смазывания и частично окружающую неизмененную кожу. Клетки в гиперпластическом эпидермисе были, как правило, однородными, и их ядра окрашивались более равномерно, чем в предыдущей серии.

Папилломы имели обычное строение и чаще были представлены древовидной формой с умеренным ороговением. У четырех мышей был диагностирован начинающийся рак, в одном случае у мыши (№ 126), павшей в ранний срок — на 128-й день опыта. Вероятно, у этой мыши мог развиться типичный плоскоклеточный рак, если она прожила бы дольше. У остальных трех мышей начинающийся рак был обнаружен по истечении 5 месяцев опыта. У двух мышей (№ 126 и № 142) опухолевая ткань начинала разрастаться в глубь кожи, исходя из основания так называемой конической опухоли, представляющей собой обширное папилломатозное разрастание.

В некоторых случаях при наличии доброкачественной опухоли в области смазывания была также язва. Большинство же мышей (более половины) имело обширные язвенно-некротические процессы без опухолей.

Дно язв было, как правило, резко склеротическим. Нередко тяжи рубцовой, гиалинизированной соединительной ткани встречались в глубоких слоях подкожной ткани и достигали мышц спины. Вблизи язв имелись обычно более или менее выраженные скопления лейкоцитов, которые принимали нередко характер абсцессов, распространяющихся на значительные расстояния от язвы под неизмененной кожей.

Тучные клетки обнаруживались редко, главным образом у мышей, доживших до поздних сроков опыта и не имевших язвенно-некротических поражений. Как правило, тучных клеток нельзя было найти в области гнойной инфильтрации или абсцесса.

Во внутренних органах не обнаружено каких-либо опухолей или изменений специфических для действия генераторной смолы. В легких развивались, так же как и при воздействии камерной смолы, воспалительные изменения, к концу опыта они чаще носили характер очаговой гнойной пневмонии. В печени лейкоцитарные очаги и инфильтрация встречались несколько реже, чем при камерной смоле. Амилоидоз, наоборот, был почти у всех мышей (41 из 57), главным образом у мышей, павших на четвертом-пятом месяце опыта и имевших язвенные процессы. В конце опыта амилоидоз печени встречался реже и в менее выраженной степени. Это свидетельствует о том, что амилоидоз в этих опытах следует рассматривать не как возрастное изменение, хотя ряд авторов отмечает амилоидоз у старых мышей, а в связи с обширными явлениями тканевого распада и хроническим гнойным процессом. Амилоидоз селезенки в выраженной степени наблюдался у 47 мышей из 57. Так, у одной мыши (№ 116) амилоидоз был настолько сильным, что почти не оставалось ткани селезенки. Дж. Туорт и Ч. Туорт (1932), изучив изменения внутренних органов у 60 000 мышей (на основании 12 000 вскрытий), использованных ими в опытах с разными смолами и маслами, не отмечают зависимости частоты амилоидоза (который они называют гиалинозом) внутренних органов от особенностей изученного продукта и от наличия язвенных процессов. В наших опытах такая зависимость может, однако, считаться несомненной. Плазмоцитарная метаплазия лимфоидной ткани отмечалась у небольшой части мышей в не резко выраженной степени. В почках также сравнительно часто был амилоидоз (у 26 мышей), у шести мышей в почках был обнаружен споровик *Klossiella muris*, инвазия которого сопровождалась обычно хронической воспалительной реакцией.

Изменения во внутренних органах указывают на наличие ряда неспецифических процессов у мышей данной серии. Тяжелые септические поражения (печени и надпочечника) встречались реже, чем в опытах с камерной смолой, количество мышей с тяжелыми формами амилоидоза паренхиматозных органов было значительно больше. Очевидно, это следует связать с хронически протекающими язвенными процессами в данной серии, тогда как септические процессы, связанные с распадом крупных опухолей, имели более острое течение. Не исключена возможность, что генераторная смола своим токсическим действием могла способствовать развитию амилоидоза.

Таким образом, в опытах с генераторной смолой нами

установлено, что средняя проба этой смолы, содержащая 0,01% 3,4-бензпирена, оказывает на белых мышей выраженное бластомогенное действие, вызывая возникновение доброкачественных опухолей.

Наряду с этим генераторная смола обладает выраженным общетоксическим и резким местным раздражающим действием, о чем свидетельствуют ранний падеж и задержка в приросте веса, а также облысение кожи и возникновение обширных язвенно-некротических процессов в области смазывания. По местному раздражающему действию генераторная смола превосходит камерную смолу.

Г. Туннельная смола

Изучалось канцерогенное действие на кожу белых мышей тяжелой туннельной смолы, полученной на комбинате «Кохтла-Ярве» в новом туннельном цехе.

Смола имела следующие показатели:

удельный вес — 0,982 при 20°С,
вязкость по Энглеру при 75°С — 2,3°,
температура вспышки — 90°С,
фенолов — 26,2%,
начало кипения — 180°С;
до 200° выкипает 2,0 объемного процента, до 250° — 14,0%, до 300° — 30,0% и до 330° — 44,0%.

Содержание 3,4-бензпирена в смоле определялось в Институте химии Академии наук Эстонской ССР абсорбционно-спектрографическим методом с предварительным хроматографированием смолы и обогащением таким же способом, как О. Г. Эйзен и И. Х. Арро (1959) определяли содержание этого углеводорода в других сланцепродуктах. В смоле было обнаружено 0,001% 3,4-бензпирена.

Опыты проводились по вышеприведенной методике. Смазывания производились 2 раза в неделю всего 50 раз 70 мышам обоего пола.

Данные опытов оценивались так же, как и в предыдущих сериях. В единичных случаях при изучении микроскопического препарата папиллома, выявленная на вскрытии, не попадала в срез. Такие папилломы мы причисляли к общему количеству опухолей при вычислении их частоты.

Результаты опытов

При осмотрах мышей в течение первых недель опыта отмечалось склеивание шерсти смолой и отторжение возникшей в результате этого корки, после чего область смазывания теряла шерстный покров. Шерсть частично восстанавливалась, не приобретая первоначальной густоты. У большинства мышей на месте смазывания возникали корочки и струпья различной величины, свидетельствующие о значительном местном раздражающем действии смолы. Необыкновенно большое количество мышей (всего 40 мышей, то есть 57% от взятых в опыт) пало в течение первых двух месяцев опыта в связи с резкой токсичностью смолы. У большинства этих мышей при наличии в области смазывания облысения и выраженных язвенно-некротических поражений отмечались различные острые воспалительные процессы, главным образом в легких, печени и почках.

На 59-й день опыта у мышей были обнаружены первые бородавчатые опухоли в области смазывания. Спустя 3 месяца от начала опыта папилломы имелись у 4 мышей, в дальнейшем количество мышей, пораженных опухолями, нарастает медленно, в то время как падеж мышей остается значительным. Если до 1-й опухоли (59-й день) дожили 34 мыши, то уже на 142-й день опыта в живых оставались только 15 мышей, из которых у 5 были опухоли.

В данной серии опухоли возникли всего у 12 мышей, из которых у 2 мышей они были злокачественными, а у 10 — доброкачественными. Из последних у 2 мышей имел место начинающийся рак.

По отношению к количеству мышей, доживших до первой опухоли (34), общее количество мышей, пораженных опухолями, составляет 35,3%, а количество мышей с злокачественными опухолями — 6%.

На странице 110 приведем данные вычисления канцерогенной активности по формуле Г. Рейссига.

Из табл. 16 видно, что падеж мышей, который был значительным в первые 5 месяцев опыта, затем уменьшается, и небольшое количество мышей, не павших от токсического действия смолы, продолжает жить относительно долго (до 8—10 месяцев опыта). Такое же явление отмечено нами и в опытах с генераторной смолой, также вызвавшей значительный ранний падеж мышей ввиду токсического действия, которое проявлялось преимущественно в период смазывания.

Все мыши были в значительной степени истощены, околопочечная и подкожная жировая ткань у подавляющего большинства мышей отсутствовала.

Микроскопическому исследованию были подвергнуты кожа и внутренние органы всех вскрытых 68 мышей.

Кожа мышей обнаруживала такие же изменения, как и при

Таблица 16

Значение величин формулы $E_t = \frac{100\ T_t}{A_o - M_t}\ \%$ **в разные сроки опыта (туннельная смола)**

Обозначения формулы	Дни от начала опыта					
	91	142	170	249	311	317 (конец)
T_t	4	8	8	11	11	12
T_t^m	0	3	4	10	10	12
T_t^v	4	5	4	1	1	—
M_t	44	55	56	56	56	58
$A_o - M_t$	26	15	14	14	14	12
E_t %	15,4	53,3	57,1	78,5	78,5	100

воздействии генераторной смолы. У мышей, павших спустя месяц от начала опыта, наблюдалась неравномерная гиперплазия эпидермиса и язвенные процессы. Дно язвы было, как правило, резко склеротическим. Спустя 2—3 месяца от начала опыта гиперплазия эпидермиса была более отчетливо выражена, язвы имели значительные размеры и, обычно, у всех мышей обнаруживались склеротические изменения собственно кожи или дна язвы.

Папилломы имели обычное древовидное строение и были покрыты массивными слоями ороговевшего эпидермиса. У двух мышей был отмечен начинающийся рак (№ 222 и № 230). У двух мышей развился плоскоклеточный ороговевающий рак.

У одной мыши, кроме папилломы, вблизи места смазывания была обнаружена аденокарцинома молочной железы типа солидного рака, давшая метастазы в легкие (№ 220).

Две мыши имели наряду с доброкачественными опухолями язвы, дно которых было инфильтрировано лейкоцитами и состояло из склеротически измененной соединительной ткани.

Тучные клетки встречались главным образом в области неравномерно гиперплазированного эпидермиса в ранних стадиях опыта. Поблизости от язв было мало тучных клеток или они отсутствовали.

Во внутренних органах не обнаружено каких-либо опухолей. У мышей, павших в ранние сроки, часто имели место воспалительные процессы в легких, печени и почках. У большинства этих мышей был обнаружен амилоидоз селезенки, печени и в менее резкой степени почек. Амилоидоз был более выражен при наличии обширных язв с гнойно-некротическими изменениями и склерозом, а также в случаях хронических воспалений в почках или легких. У мышей, переживших 3—4 месяца опыта, реже

встречались язвы с обширным распадом, но у них также отмечался общий амилоидоз, что было связано в первую очередь с тяжелыми гнойными процессами во внутренних органах. Не исключена возможность, что у некоторых мышей язвы, обусловившие отложение амилоида во внутренних органах, зажили, а амилоидоз как необратимый процесс остался.

Патологические процессы, обнаруженные во внутренних органах мышей данной серии, не отличаются в основных чертах от таковых у контрольных животных, у которых мы также находили амилоидоз одновременно с распространенными гнойными поражениями легких или почек (реже).

Таким образом, в опытах с туннельной смолой установлено, что тяжелая туннельная смола с комбината «Кохтла-Ярве», содержащая 0,001% 3,4-бензпирена, обладает слабым канцерогенным действием, вызывая доброкачественные и небольшое количество злокачественных опухолей.

Туннельная смола оказывает резко выраженное токсическое действие на мышей, обусловливая их массовый ранний падеж и местные некротически-язвенные процессы при нанесении на кожу.

Д. Смола установки с твердым теплоносителем

Изучалось действие на кожу мышей средней смолы, полученной на опытно-промышленной установке с твердым теплоносителем в Кивиыли при температуре реактора 500—530°С (температура твердого теплоносителя при входе в реактор 770°С). А. Т. Кылль, О. Г. Эйзен, С. В. Кивиряхк, Т. Н. Лаус и С. А. Ранг (1959) изучали групповой состав этой смолы и определили ее показатели (опыт № 154). Смола была получена из сланца с содержанием 33,9% органических веществ в количестве 21,3% от исходного сланца. Конденсат содержал 16,7% легкой смолы, 33,6% средней смолы и 49,7% тяжелой смолы. Нами изучалось канцерогенное действие средней смолы со следующими показателями:

удельный вес при 20°С — 1,005
вязкость по Энглеру при 75°С — 1,95°
начало кипения 100°С
10% выкипает до 215°С
20% „ „ 253°С
50% „ „ 310°С
65% „ „ 325°С
75% „ „ 328°С

Опыты по вышеприведенной методике проводила Х. К. Туру. Беспородным белым мышам (122 мыши) смазывали 50 раз межлопаточную область изучаемой смолой (2 раза в неделю). Для

сравнения 122 мыши смазывались пробой камерной смолы, в которой О. Г. Эйзен и И. Х. Арро (1958) определили содержание 0,17% 3,4-бензпирена.

При установлении количества мышей, пораженных опухолями, учитывались данные осмотров мышей. При вскрытиях (проведенных у 87 мышей, смазанных смолой твердого теплоносителя, и у 82 мышей, смазанных камерной смолой) опухоли обнаруживались у меньшего количества животных. При гистологическом исследовании опухоли были также обнаружены не у всех мышей, имевших их при жизни.

Результаты опытов

При осмотрах мышей обнаруживалось облысение кожи на месте смазывания, начиная со второй недели опыта. У всех мышей к концу первого месяца наблюдались небольшие светлые корочки на смазываемой коже, у большинства мышей кожа в дальнейшем очищалась от корочек и лишь у одной десятой части подопытных мышей развивались глубокие язвенно-некротические изменения. В течение первых двух месяцев пало около 25% мышей, спустя 182 дня опыта в живых было 25% мышей. После окончания смазываний, падеж животных значительно уменьшился.

Первые опухоли были обнаружены на 90-й день опыта. В дальнейшем количество мышей, пораженных опухолями, нарастало медленно. Падеж мышей не был резко выражен. Так, если до первой опухоли дожило 68 мышей (55,7%), то на 154-й день опыта в живых было 46 мышей, из которых у 28 были опухоли. В данной серии возникли опухоли всего у 46 мышей, из которых у 4 мышей были злокачественные опухоли и у 42 доброкачественные, причем у части мышей папилломы подвергались обратному развитию или были утрачены в результате травмы. По отношению к количеству мышей, доживших до первой опухоли (68 мышей), количество мышей, пораженных опухолями, составляет 67,76%, а количество мышей, пораженных злокачественными опухолями, — 5,9%.

При вычислении статистических показателей по Г. Рейссигу (1956) получаем данные, приводимые в табл. 17.

Таблица показывает, что опыт продолжался сравнительно долго (около 14 месяцев) и что после 5 месяцев опыта падеж мышей был выражен нерезко.

Все вскрытые мыши были в значительной степени истощены — подкожная, околопочечная и внутрибрюшная жировая ткань почти полностью отсутствовала.

Микроскопическому исследованию были подвергнуты кожа и внутренние органы 71 мыши.

Эпидермис у значительной части мышей (около половины)

был гиперпластическим. Язвенно-некротические изменения наблюдались у 31 мыши (из 71), притом у мышей, доживших до поздних сроков опыта (дольше 5 месяцев), язвенные процессы встречались реже.

Таблица 17

Значение величин формулы $E_t = \frac{100\ T_t}{A_o - M_t}\ \%$ **в разные сроки опыта**

(смола установки с твердым теплоносителем)

Обозначения формулы	Дни от начала опыта									
	98	126	154	182	210	238	294	350	392	420
T_t	4	30	41	45	45	45	46	46	46	4
T_t^m	—	1	13	23	27	33	40	42	43	46
T_t^v	4	29	28	22	18	12	6	4	3	0
M_t	54	60	63	68	68	72	73	74	76	76
$A_o - M_t$	68	62	59	54	54	50	49	48	46	46
E_t %	5,9	48,4	69,5	83,4	83,4	90	93,8	95,8	100	100

Папилломы имели, как правило, древовидное строение и выраженное ороговение поверхностных участков. Злокачественные опухоли были диагностированы у 4 мышей: у одной (№ 312) плоскоклеточный ороговевающий рак, у мыши № 302 неороговевающий рак, у мыши № 303 опухоль имела преимущественно неороговевающий характер, но клетки были очень полиморфные — от веретеновидных до округлых. Местами эта опухоль имела вид веретенообразноклеточной цитобластомы. У одной мыши (№ 300) опухоль состояла целиком из веретенообразных клеток и представляла собой типичную цитобластому (рис. 88) (см. главу IV, раздел 4, Г.). В легких у этой мыши были обнаружены метастазы веретенообразноклеточной цитобластомы, расположенные главным образом по ходу крупных сосудов (рис. 89).

Спонтанных опухолей у мышей данной серии не было обнаружено. В субэпидермальной соединительной ткани отмечалось значительно увеличенное количество тучных клеток, особенно у мышей, павших в первые месяцы опыта. У мышей, павших в более поздние сроки, соединительная ткань собственно кожи и подкожная клетчатка были в выраженной степени склерозированы (у 17 мышей из 40).

Во внутренних органах были найдены обычные для мышей в подобных опытах изменения, не имеющие характерных для изученной смолы особенностей.

Е. Камерная смола (контроль)

В качестве контроля в описанном опыте 122 мыши смазывались камерной смолой со следующими показателями:

удельный вес — 1,0813
температура вспышки — 112°С
вязкость при 50°С — 2,58
начало кипения — 171°С.

10% выкипало до 230°С; 20% — до 251°С; 30% — до 275°С; 40% — до 302°С; 50% — 325°С.

Результаты опытов

При осмотрах отмечались характерные явления раздражения кожи, выражающиеся в облысении и развитии язвенно-некротических процессов. Эти изменения были более стойкими, чем при нанесении на кожу смолы установки с твердым теплоносителем.

В течение первых двух месяцев пало от воздействия камерной смолы 50% взятых в опыт мышей, что указывает на более выраженное общетоксическое действие этой смолы. Последняя мышь пала до окончания периода смазывания (на 161-й день), тогда как в предыдущей серии еще спустя 182 дня от начала опыта оставалось в живых 25% мышей.

Первые опухоли возникли у двух мышей необыкновенно рано, спустя 42—44 дня от начала опыта. Очевидно, эти мыши имели индивидуальные особенности восприимчивости к канцерогенному воздействию, так как опухоли у следующей мыши были отмечены лишь спустя 77 дней, когда началось быстрое нарастание количества пораженных опухолями мышей. Учитывая это, был установлен более правильный срок появления первой опухоли по Г. Рейссигу (1956), путем вычисления среднего из сроков появления опухолей у первых трех мышей. Средним сроком появления первой опухоли был 56-й день. Большое количество мышей пало в ранние сроки до появления опухолей, как видно по табл. 18. До первой опухоли (на 56-й день) дожили 74 мыши (60%), а на 154-й день опыта в живых были только 2 мыши.

Опухоли возникли всего у 15 мышей, из которых у 7 мышей был рак. По отношению к количеству мышей, доживших до первой опухоли, мышей, пораженных опухолями, было 19,8%, а количество мышей с злокачественными опухолями составляло 9,2%. Учитывая, однако, что в течение всего опыта, а главным образом после возникновения первых опухолей, в короткое время погибло много мышей, у которых не успели развиться опухоли, что могло быть вызвано, кроме резкого токсического действия этой смолы, и другими причинами (инфекция и др.),

более правильное представление о канцерогенной активности дает вычисление E_t по Г. Рейссигу.

Таблица 18

Значение величин формулы $E_t = \frac{100\ T_t}{A_o - M_t}\ \%$ **в разные сроки опыта**

(камерная смола, контрольная)

Обозначения формулы	Дни от начала опыта					
	42	70	98	126	140	154
T	1	2	10	14	15	15
T_t^m	1	1	3	9	13	15
T_t^v	0	1	7	5	2	0
M_t	25	74	95	107	107	107
$A_o - M_t$	97	48	27	15	15	15
E_t %	1	4,2	37,5	93,3	100	100

Таблица показывает, что количество павших мышей, не пораженных опухолями, было очень большим уже спустя 70 дней опыта, вследствие чего осталось в живых мало мышей, которые могли получить опухоли.

Микроскопическому исследованию были подвергнуты 62 мыши. Опухоли у 7 мышей (из 15 пораженных опухолями) представляли собой плоскоклеточный ороговевающий рак. Остальные опухоли были типичными ороговевающими папилломами. Гиперпластические изменения эпидермиса были в данной серии более выражены, чем в предыдущей, и встречались чаще. В субэпидермальной ткани обнаруживались в ранние сроки обильные тучные клетки у меньшего количества мышей, чем в предыдущей серии. Выраженное уплотнение субэпидермальной соединительной ткани встречалось реже при воздействии камерной смолы.

Спонтанных опухолей у мышей, изученных в данной серии, не было. Патологические процессы во внутренних органах не имели особенностей, зависящих от специфических свойств применявшейся камерной смолы.

3. Обсуждение результатов опытов

В вышеизложенных опытах с первичными продуктами термической переработки эстонского сланца было использовано всего 567 подопытных мышей, из которых 429 были вскрыты и подробно изучены морфологически. В качестве контроля для

выявления спонтанных опухолей и основной спонтанной заболеваемости мышей данной разводки были под наблюдением 311 контрольных мышей, которые все были вскрыты и при подозрении на наличие опухолевого процесса подвергнуты тщательному гистологическому исследованию.

Гистологически были изучены индуцированные разными смолами эпителиальные опухоли кожи у 106 мышей, из которых у 40 мышей были злокачественные опухоли, из них у 8 животных — с метастазами.

А. Зависимость канцерогенного действия сланцевых смол от технологического режима

Результаты опытов свидетельствуют об определенной связи канцерогенных свойств изученных продуктов с технологическим режимом их переработки, в частности с температурой, при которой проводился термолиз. Другие особенности технологии, как характер обогрева (внутренний или наружный) и природа теплоносителя (твердый или газообразный), имеют, очевидно, меньшее значение.

Камерная смола, производимая при температуре порядка 800—900°С, является наиболее канцерогенной из изученных смол. На втором месте по канцерогенной активности стоит смола установки с твердым теплоносителем, полученная при температуре порядка 500—530°С. При этом следует учесть, что нами была испытана средняя смола, имеющая более легкий удельный вес, чем тяжелая, а в опытах с туннельной смолой изучалась тяжелая смола, полученная при таких же температурах (500—550°С), но оказавшая несколько менее выраженное канцерогенное действие. Различие в канцерогенной активности этих двух смол нельзя, однако, считать существенным. Как видно из табл. 19, туннельная смола вызвала опухоли раньше, но у меньшей части (35,3%) мышей, доживших до первой опухоли, тогда как смола установки с твердым теплоносителем, хотя и вызвала первые опухоли на месяц позже, но у большей части животных (62,3%) и более злокачественные по характеру. Соотношение же злокачественных опухолей одинаковое (6 и 5,9%). Генераторная смола, которая вырабатывается при температурах до 500°С, хотя и обладает выраженным бластомогенным действием, вызывая у значительного количества мышей доброкачественные опухоли, не обусловила ни в одном случае развития рака.

Диаграмма (рис. 8), изображающая динамику показателей E_t для изученных смол, дает представление о бластомогенном действии изученных продуктов, устраняя влияние их разной токсичности, так как учитываются лишь мыши, у которых опухоли могли еще возникнуть к данному сроку. Ясно видно, что

кривые обеих серий камерной смолы быстро поднимаются и достигают 100% в короткие сроки (на 140-й и 161-й день опыта). Обращает на себя внимание практически полное совпадение кривых камерной смолы, полученных на основании опытов двух разных серий в разное время разными исполнителями. Это обстоятельство подтверждает также целесообразность примененного нами статистического метода вычисления канцерогенной активности по Г. Рейссигу, так как по другим показателям (табл. 19) имеется значительное различие в полученных с разными пробами камерной смолы результатах, зависящее в первую очередь от разной токсичности этих проб, так как усиленный падеж мышей в контрольной серии камерной смолы можно объяснить, очевидно, только токсичностью. В тот же период опытов мыши той же разводки выживали намного дольше при смазывании смолой установки с твердым теплоносителем, а также не было обнаружено группового падежа мышей (по клеткам), что указывало бы на вспышки инфекции.

Кривые генераторной и туннельной смолы, а также смолы установки с твердым теплоносителем почти одинаковые. Отмеченные при изучении морфологии опухолей различия в характере опухолей (степени злокачественности) не находят выражения в диаграмме. Возможно, что это различие еще меньше, чем явствует из микроскопических данных. В частности, при более продолжительной жизни мышей в серии генераторной смолы из начинающихся раков могли развиться выраженные злокачественные опухоли.

Если сравнить между собой действие изученных смол, исходя из количества мышей, пораженных опухолями, по отношению к количеству мышей, доживших до первой опухоли, то можно видеть (табл. 19), что смола установки с твердым теплоносителем дала наибольший процент мышей, пораженных опу-

Таблица 19

Количество пораженных опухолями мышей по отношению к мышам, дожившим до первой опухоли

Наименование продукта	Срок появления первой опухоли в днях	Количество мышей, доживших до первой опухоли	% мышей, пораженных опухолями	% мышей, пораженных раком
Камерная смола	66	88	55,7	30,6
Камерная смола (контрольная серия)	56	74	19,8	9,2
Генераторная смола	66	73	28,8	0
Туннельная смола	59	34	35,3	6
Смола установки с твердым теплоносителем	90	74	67,6	5,9

холями, чему может быть два объяснения — во-первых, первая опухоль в этой серии была обнаружена позже, чем в других, в результате чего уменьшилось количество мышей, принимаемых за 100%, во-вторых, эта смола, несомненно, менее токсичная. Вместе с тем подавляющее большинство этих опухолей оказалось доброкачественным и часть их наблюдалась лишь временно. Отмечается также значительное различие в канцерогенной активности двух проб камерной смолы, что зависит от их разной токсичности.

Камерная смола вызвала наибольшее количество злокачественных опухолей, давших в ряде случаев метастазы. Кроме этого, у мышей, смазанных камерной смолой, опухоли были в большинстве множественными, чего не отмечалось в такой степени в других сериях. По срокам появления первых опухолей изученные смолы отличались мало: первые опухоли появлялись в конце второго — в начале третьего месяца опыта, лишь смола установки с твердым теплоносителем вызвала опухоли на месяц позже.

При сравнении данных о количестве мышей с опухолями по отношению к количеству мышей, оставшихся в живых до появления первой опухоли в сериях камерной смолы и генераторной смолы путем вычисления χ^2, получим значение $\chi^2=8{,}15$, что доказывает достоверность различия. Вычисление χ^2 показало также, что различие между генераторной смолой и туннельной смолой несущественное ($\chi^2=0{,}28$). Это согласуется с данными вычисления E_t, которые, однако, также учитывают только общее количество опухолей, но не отображают степени злокачественности полученных опухолей. По частоте раковых опухолей туннельная смола и смола установки с твердым теплоносителем отличаются от генераторной смолы.

Таким образом, наиболее канцерогенным первичным продуктом переработки эстонского сланца является высокотемпературная камерная смола. Продукты полукоксования обладают менее выраженным бластомогенным действием на мышей. Результаты наших опытов согласуются как с данными о содержании 3,4-бензпирена в эстонских сланцепродуктах, так и с данными литературы. Камерная смола содержит 0,1% 3,4-бензпирена (в некоторых пробах больше, см. гл. II), тогда как генераторная смола, изученная нами, содержала 0,01% 3,4-бензпирена, а туннельная смола содержала 0,001%. Очевидно, содержание 0,1% и более 3,4-бензпирена в подобных продуктах связано с их резким канцерогенным действием на мышей, тогда как содержание сотых или тысячных долей процента 3,4-бензпирена связано с умеренной или слабой канцерогенной активностью. Следует, однако, учесть возможные различия в канцерогенном действии по отношению к разным видам животных. Особый интерес представляют в этом смысле результаты, полученные Х. Вахтером (1959) в опытах на кроликах. Смазывая их в те-

ение длительного времени (одного года) тяжелой фракцией генераторной смолы, Х. Вахтер обнаружил при дальнейшем наблюдении животных (в течение 2,5 года) у четырех кроликов злокачественные опухоли, давшие в одном случае даже метастазы. Известно, что кролики, с одной стороны, меньше подвержены токсическому действию смолистых продуктов [И. Хайджер, Д. Удхауз (Hieger, Woodhouse, 1952)], с другой стороны, менее чувствительны к 3,4-бензпирену, чем к цельной каменноугольной смоле (И. Беренблюм, 1954, и др.). Возможно, что в генераторной смоле имеются другие канцерогенные для кроликов соединения, помимо 3,4-бензпирена, которые у мыши, чрезвычайно чувствительной к действию 3,4-бензпирена, не вызывают злокачественных опухолей.

Полученные нами данные согласуются с результатами других исследований. Камерную смолу можно сравнить по канцерогенному действию и по составу с каменноугольной смолой (см. главы I и II). Данные, полученные Л. Ф. Ларионовым (1947), О. Л. Данецкой (1952, 1953, 1954, 1958) и А. Я. Синай (1955) о канцерогенном действии разных образцов сланцевой камерной смолы, в общих чертах совпадают с нашими данными.

Что касается канцерогенного действия сланцевых среднетемпературных смол, то следует обратить внимание на различие с данными литературы. Л. Ф. Ларионов (1947) сообщает, что генераторная смола комбината «Кохтла-Ярве», полученная при 450—500°, и ее тяжелая фракция, состоящая из веществ, кипящих выше 270°, а также тяжелая фракция туннельной смолы не оказывают канцерогенного действия. При этом не указывается, возникали ли у мышей доброкачественные опухоли.

Л. П. Нурманд, Х. Т. Вахтер и Л. А. Кальяс (1955) установили, что камерная смола, тяжелая и средняя генераторная смолы вызвали у 7 мышей папилломы, но не приводят дальнейших подробностей и не подразделяют результатов опытов соответственно изучавшимся продуктам, из-за чего не удается выяснить, каким действием обладают изученные пробы генераторной смолы. Г. М. Горталум (1958) испытывал канцерогенную активность генераторной смолы 5-й ГГС (100-тонные генераторы системы «Ленгипрогаза») на 120 белых мышах и констатирует, что злокачественных опухолей не возникло, но не указывает, были ли у мышей доброкачественные опухоли.

Этим и ограничиваются сведения о канцерогенном действии продуктов полукоксования эстонского сланца. Проведенные нами опыты позволяют на основании достаточного материала утверждать, что сланцевая генераторная смола обладает выраженным бластомогенным действием, а тяжелая туннельная смола из новых туннельных печей и средняя смола опытной установки с твердым теплоносителем обладают уме-

ренным канцерогенным действием, вызывая как доброкачественные, так и злокачественные опухоли у мышей.

Возможно, что различия с данными Л. Ф. Ларионова (1947) обусловлены тем, что мы испытывали смолы из новых агрегатов, в которых температурный режим может быть несколько выше. В частности, в туннельных печах, как мы указывали в начале главы, может иметь место определенная степень крекинга при 550°С, а в высокопроизводительных шахтных генераторах системы «Ленгипрогаза» температура в газификаторе может доходить до 1100° (Э. С. Безмозгин и А. С. Синельников, 1955), в результате чего и в шахте полукоксования таких генераторов температуры могут превышать 500°С. Следует также иметь в виду неустойчивость температурного режима, что зависит от разных причин, и получаемую в результате этого неоднородную продукцию.

Полученные нами результаты, которые следует рассматривать как приближенные, учитывая не только колебания в характере продуктов, но и в условиях опыта, тем не менее с полной отчетливостью обращают внимание на возможность бластомогенного действия среднетемпературных сланцепродуктов на человека. Особенно это подчеркивают приведенные нами в I главе данные У. Дженкинса (1948) о профессиональных опухолях у людей, возникших при воздействии продуктов переработки каменного угля, полученных при температурах порядка 600—620°. Кроме того, подчеркнем повторно, что в последнее время ряд авторов обращает серьезное внимание на значение для человека слабых канцерогенных агентов (П. Котин, 1958; Э. Кеннеуэй, 1957, и др.).

Б. О токсическом действии изученных смол

Общетоксическое действие первичных продуктов переработки сланца проявлялось главным образом в замедлении прироста веса и в преждевременной гибели мышей. По сравнению с контрольными мышами смазанные камерной и генераторной смолами мыши были заметно истощены не только в тех случаях, когда возникали обширные язвы или распадающиеся опухоли, обусловившие кахексию, но и на более ранних этапах опыта. На рис. 9 изображена динамика среднего веса мышей, смазанных камерной и генераторной смолами по сравнению с контролем. Отчетливо видно различие, являющееся при проверке вариационно-статистическими методами (величина t) достоверным. К концу опыта (после четырех месяцев) кривая веса мышей, смазанных генераторной смолой, приближается к кривой контрольных мышей, что можно объяснить прекращением токсического действия смолы после окончания смазывания. Токсическое действие выра-

жалось также в ускоренном падеже мышей, который был почти одинаково выражен в опытах с камерной, генераторной и туннельной смолами; смола установки с твердым теплоносителем вызывала менее быстрый падеж мышей (рис. 10).

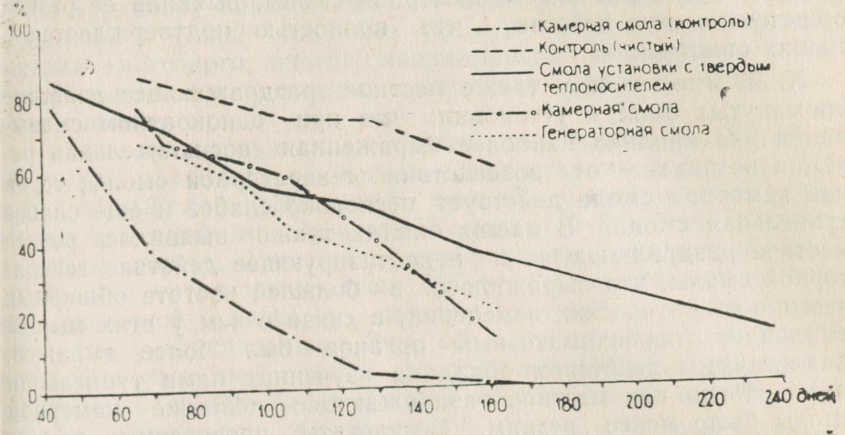


Рис. 10 — Процент переживших мышей в разные сроки опытов с камерной и генераторной смолами и смолой установки с твердым теплоносителем по сравнению с контрольными мышами.

Общетоксическое действие выражалось также в отсутствии или резкой атрофии подкожной, околопочечной и внутрибрюшной жировой ткани, что нами отмечалось у всех подопытных мышей.

Непосредственными причинами гибели мышей были различные воспалительные заболевания, главным образом в легких и пищеварительных органах, которые поражали мышей быстрее, чем в контроле на фоне разных атрофических и дистрофических процессов, развивавшихся из-за обменных расстройств, вызванных общетоксическим действием изученных продуктов.

Токсическое действие разных смол не отличалось какими-либо специфическими особенностями. Можно было констатировать различную степень токсического действия двух изученных проб камерной смолы на основании количественных показателей (выживаемость мышей), но наряду с этим различия среднего веса в разных группах опыта мало отличались между собой (разница средних весов при вариационно-статистическом вычислении несущественная). Камерная смола (контрольной серии) оказалась более токсичной, чем смола установки с твердым теплоносителем, судя по выживаемости мышей.

Токсичность камерной, генераторной и туннельной смол

изучал в остром опыте Х. Я. Янес (1960). Он установил, что туннельная смола обладает наиболее выраженной эффективной токсичностью в связи с большей летучестью. В наших хронических опытах такого различия установить не удается, хотя и можно было отметить наиболее быстрый падеж мышей, смазанных туннельной смолой. А. Я. Синай (1955), изучая канцерогенную активность камерной смолы, выявила ее резкое общетоксическое действие, что полностью подтверждается в наших опытах.

Х. Я. Янес изучал также местное раздражающее действие упомянутых смол и установил, что при однократном смазывании уха кролика наиболее выраженная воспалительная реакция возникает от воздействия генераторной смолы, тогда как камерная смола действует несколько слабее и еще слабее туннельная смола. В наших опытах также выявилось резкое местное раздражающее и некротизирующее действие генераторной смолы, что выражалось в большей частоте обширных язвенно-некротических изменений, в связи с чем у этих мышей амилоидоз паренхиматозных органов был более выражен. Аналогичным действием обладала изученная нами туннельная смола, тогда как местное раздражающее действие камерной смолы было менее резким. Результаты проведенных опытов показывают, что параллелизма между общетоксическим и местным раздражающим действием не наблюдается.

Сравнивая токсическое или местное раздражающее действие изученных смол с их канцерогенной активностью, можно также видеть отсутствие параллелизма, что отмечалось и другими авторами (В. Хюпер, 1955, и др.). Нет также отчетливых доказательств обратнопропорциональной зависимости, хотя такое впечатление и создается.

Более подробное изучение токсических свойств продуктов переработки горючих сланцев не являлось целью настоящих исследований и должно составить предмет дальнейшего изучения.

В. О спонтанных опухолях и заболеваниях использованных мышей

Для выяснения частоты спонтанных опухолей была под нашим наблюдением контрольная группа в 311 мышей. Кроме этих мышей, А. И. Высамяэ изучила контрольную группу в 100 мышей (см. гл. VI), которые также были учтены при установлении общей частоты спонтанных опухолей у мышей применявшейся нами разводки. Все эти мыши (контрольные и подопытные) происходили из Рижского питомника и не имели характеристики частоты спонтанных опухолей.

Спонтанные опухоли кожи не были нами отмечены ни в

одном случае из 411 мышей. Аденокарциномы молочной железы возникли у 8 мышей, что составляет 2%. У одной мыши была обнаружена ретикулосаркома печени, легкого и селезенки с прорастанием опухолевой ткани в поджелудочную железу. Ни у одной мыши не было обнаружено спонтанных опухолей легких.

По характеру наблюдавшийся нами рак молочной железы представлял собой типичные формы местами солидного, местами кистозного, иногда папиллярного железистого рака. У двух мышей (из 8) имелись метастазы рака молочной железы в легких.

Что касается подопытных мышей, то у одной (№ 220) был обнаружен рак молочной железы с метастазами в легкие. Эта мышь смазывалась туннельной смолой. Среди мышей, смазанных камерной смолой, у одной мыши (№ 36) была аденома молочной железы. Учитывая, что в опытах рассматриваемых серий было использовано всего 567 мышей, видно, что частота рака молочной железы у подопытных мышей значительно ниже, чем у контрольных. Это объясняется более короткой продолжительностью жизни подопытных мышей, тогда как в контрольной группе рак молочной железы возникал, как правило, на втором году жизни мышей.

На основании этих данных можно утверждать, что применявшиеся нами смолы не вызвали учащения спонтанных опухолей молочной железы.

По Х. Тамашке (Tamaschke, 1955), собравшей многочисленные литературные данные о спонтанных опухолях у лабораторных животных, у мышей встречаются спонтанные опухоли кожи. Аналогичные данные приводят Х. Хорн и Г. Стюарт (Horn, Stewart, 1952), А. Клаудмен (Cloudman, 1956), В. Фишер и И. Кюль (1958) и др. Спонтанные опухоли кожи представлены главным образом злокачественными эпителиальными опухолями и встречаются, как правило, в более позднем возрасте, чем другие опухоли.

У наших 411 контрольных мышей не было ни одной спонтанной опухоли кожи, из чего следует, что возникшие у подопытных животных опухоли кожи были все без исключения индуцированы.

Из других спонтанных опухолей у мышей встречаются опухоли (аденомы и аденокарциномы) легких. В контрольной группе мы не обнаружили ни у одной мыши спонтанных опухолей легких. У подопытных мышей опухолей легких также не было (за исключением метастазов рака кожи у мышей, смазываемых камерной смолой).

По данным М. Слай, Г. Хольмса и Г. Уеллса, изучившим 6000 беспородных мышей, спонтанные опухоли легких обнаружены у 4% мышей, из которых у 38,6% эти опухоли были злокачественными [Г. Магнус (Magnus, 1939)]. Дж. Туорт и

Ч. Туорт (1932) указывают на наличие спонтанных аденом легких у 1%, а рака легких у 0,1% беспородных мышей на основании вскрытий 12000 мышей. Л. М. Шабад (1947) сообщает о штамме мышей (РВ) с частотой первичных опухолей легких 5,2% и подчеркивает, что чем старше мыши, тем чаще у них встречаются опухоли легких.

В связи с тем, что мы применяли в своих опытах беспородных мышей, следует затронуть вопрос о чистых линиях мышей, которые, как известно, являются результатом разведения путем инбридинга и часто применяются в экспериментальной онкологии. Различные чистые линии мышей обладают определенными особенностями в отношении частоты как спонтанных, так и индуцированных опухолей. И. Беренблюм (1954) приводит таблицу (табл. 20), показывающую большие различия в частоте спонтанных опухолей и чувствительности к индуцированным опухолям у некоторых чистых линий мышей. Из таблицы видно, например, что высокораковая в отношении спонтанных опухолей молочной железы линия мышей C_3H довольно мало чувствительна в отношении индукции кожных опухолей и наоборот (линия IF). Эти данные свидетельствуют также о том, что нет «вообще» высокораковых или низкораковых линий и что характеристику какой-либо линии мышей можно давать только по отношению к определенному виду опухолей. Подобные данные приводят Пэль, Стэнтон, Петерс, Уэйд (1958) и др. Более того, опыты Г. Эндеруонта и Дж. Эджкомба (1956) показали, что даже морфология опухолей, индуцированных 3-метилхолантреном, отличается у мышей различных чистых линий.

Таблица 20

Различия в частоте и скорости развития спонтанных опухолей и чувствительность к развитию индуцированных опухолей у мышей разных чистых линий

Линия	Спонтанные опухоли		Индуцированные опухоли	
	молочных желез	легких	кожи	подкожной соединительной ткани
C_3H	очень высокая	низкая	довольно низкая	высокая
A	высокая	очень высокая	средняя	довольно высокая
White Label	средняя	низкая	довольно низкая	средняя
C	низкая	средняя	довольно высокая	средняя
IF	очень низкая	низкая	высокая	средняя
C_{57} черные	очень низкая	очень низкая	низкая	средняя

Чистые линии мышей в современных условиях применяются очень широко, особенно в экспериментах, преследующих главным образом цель изучить или учесть вопросы наследственности. Инбредных мышей используют и при выявлении канцерогенного действия неизвестных продуктов, но больше рекомендуют полуинбредных или гибридных мышей, так как они дают более обобщаемые и менее зависящие от генетических особенностей результаты [Э. Бойлэнд (1957), Ф. Шубик и Ж. Сисэ (Shubik, Sicé, 1956) и др.]. К этому следует добавить, что некоторые чистые линии мышей имеют нежелательные свойства, например, самцы Суисс очень агрессивны, из-за чего часто отмечаются повреждения кожи, а у мышей $C_{57}Bl$ кожа очень легко изъязвляется. (Ф. Шубик и Ж. Сисэ, 1956). Нельзя также не согласиться с мнением П. Стейнера (Steiner, 1953), который указывает, что ряд экспериментальных исследований не имеет аналогии у человека именно из-за применения высокоинбредных штаммов мышей. Имеются также убедительные данные, подтвержденные вариационно-статистическим анализом [А. Макларен и Д. Мичи (Mc Laren, Michie, 1954)], что беспородные мыши дают в биологическом опыте результаты с меньшими колебаниями, чем инбредные мыши, ввиду чего их не требуется так много, как инбредных мышей. Кроме того, известно, что беспородные мыши более резистентны к инфекциям и другим вредным факторам.

Беспородных мышей использовали в многочисленных работах Туорты и другие авторы ранних исследований, начиная с Х. Цуцуй (1918). О. Шюрх и А. Винтерштейн (Schürch, Winterstein, 1935), Г. Магнус (1939), Р. Шобер (Schober, 1951), Дж. Орр (1955) и др. также работали на беспородных мышах. Г. Германн (Hermann, 1955) провел на беспородных мышах сравнительное изучение канцерогенного действия 4-х производных 1,2-бензантрацена, имеющих разное расположение метиловых боковых цепей, а Г. Раш, Д. Бош и Р. Баутуелл (Rush, Bosch, Boutwell, 1955) изучали сравнительное влияние разных раздражающих веществ на канцерогенез также на беспородных мышах. У. Смит, Д. Сандерлэнд и К. Сугиура (1951), исследуя канцерогенную активность американских нефтепродуктов, испытывали каждый образец нефтепродуктов на небольших группах из 30 беспородных «рыночных» мышей. Мы вводили в опыт более многочисленные группы животных, учитывая, что значительная часть их погибнет из-за токсического действия сланцепродуктов. Кроме того, мы провели выяснение частоты и характера спонтанных опухолей на большом количестве контрольных животных (свыше 400), выяснив тем самым характеристику применявшихся нами в опытах беспородных мышей. Учитывая все вышеизложенное, применение беспородных мышей следует считать не только обоснованным, но даже целесообразным.

Что касается спонтанной заболеваемости мышей в наших опытах, то основной задачей было выявить, какие патологические изменения, наблюдавшиеся у подопытных мышей, можно связать с действием изучаемых продуктов. Выяснение подробных диагнозов болезней мышей не являлось специальной целью.

В легких обнаруживались различные формы хронических воспалительных процессов, принимавших нередко, особенно в поздних стадиях опыта, характер абсцедирующей пневмонии. В некоторых случаях в легких развивались своеобразные гранулематозные поражения, напоминающие опухолевые разрастания ретикулярных клеток. В печени нередко отмечались диффузные или очаговые воспалительные процессы, которые сопровождались очаговыми некрозами паренхимы печени. У значительной части мышей обнаруживался амилоидоз печени и в единичных случаях в перипортальных пространствах были небольшие очажки экстрамедуллярного кроветворения. У некоторых мышей в печени были кисты ленточных глистов. В селезенке встречалась нередко гиперплазия красной пульпы или ее замещение кроветворной тканью, а также разрастание плазматических клеток (особенно вокруг фолликулов). У значительной части мышей были обнаружены разные степени амилоидоза селезенки. В почках нередко встречались различной интенсивности хронические межуточные воспаления с разрастанием соединительной ткани, а у части мышей обнаруживались тяжелые формы хронического гнойного пиелонефрита. В некоторых случаях в канальцах (рис. 123) и клубочках (рис. 122) почек можно было найти разные стадии развития внутриклеточного простейшего — споровика *Klossiella muris*.

Все эти изменения в той или иной степени встречались и у контрольных мышей и могут рассматриваться как спонтанные заболевания, описываемые рядом авторов [П. П. Сахаров, 1937; Т. Данн (Dunn, 1954); Р. Яффе (Jaffé, 1931); Ф. Фишер и И. Кюль, 1958; Дж. Дингл (Dingle, 1956) и др.].

Амилоидоз внутренних органов обнаруживался нами как у подопытных, так и у контрольных мышей. У первых амилоидоз селезенки, печени, реже почек и надпочечника, встречался главным образом при наличии обширных гнойно-некротических язв с хроническим течением и обнаруживался у мышей, павших уже на ранних этапах опыта. У контрольных мышей амилоидоз обнаруживался реже и главным образом в связи с тяжелыми хроническими гнойными процессами в легких, почках и т. д. Учитывая это, а также наблюдения, что амилоидоз, по данным Т. Данн (1954) и других авторов, встречается нередко у старых мышей, трудно связать наличие амилоидоза у наших мышей с условиями опыта. Все же некоторое различие, отмеченное в сериях с камерной смолой, где амилоидоз встречался реже, и с генераторной смолой, в ко-

торой больше мышей поражалось тяжелыми формами амилоидоза, приводит к признанию некоторой зависимости наличия и степени амилоидоза от применявшихся продуктов. Очевидно, более выраженные местные явления в виде обширных язв с хроническим течением связаны с более массивной амилоидной дистрофией внутренних органов у наших мышей.

Дж. Туорт и Ч. Туорт (1932) отмечали у многочисленных мышей, смазанных разными смолами и маслами, также амилоидоз (называемый ими гиалинозом), но не установили связи между частотой амилоидоза и характером исследуемого продукта.

Внутриклеточное простейшее *Klossiella muris*, относящееся к классу споровиков, отряду *Adeleida*, семейству *Klossiellidae*, нередко паразитирует в почках мышей, в том числе и лабораторных белых мышей. По данным А. Стивенсона (Stevenson, 1915), 40% мышей поражены этим паразитом, который впервые был описан Т. Смитом и Г. Джонсоном (1902), а затем рядом других авторов [Дж. Санджорджи (Sangiorgi, 1911), Ч. Уеньон (Wenyon, 1926), К. Штернберг (Sternberg, 1929), У. Хестон (Heston, 1956) и др.].

Мы обнаруживали особи паразита в почках подопытных и контрольных мышей, у последних реже. Ж. Мэзэн (Maisin, 1923), смазывая мышей каменноугольной смолой, обнаружил в ряде случаев в почках *Klossiella muris* и считает, что наличие рака способствует инвазии паразита. К. Бонне (Bonne, 1925) также обнаружил в почках у части мышей, смазанных каменноугольной смолой, особи паразита, но отрицает связь между раковой опухолью и инвазией. Нам представляется обоснованным считать, что инвазия этим простейшим встречается чаще у мышей с различного характера тяжелыми патологическими процессами (опухоли, хронические язвы, обширные воспалительные процессы), так как мы находили *Klossiella muris* не только у мышей в описываемых опытах, но и у мышей, которым вводили внутрибрюшинно культуру влагалищной трихомонады, вызвавшей у них распространенный гнойно-фибринозный перитонит, иногда с переходом в хроническую стадию и возникновением тяжелых некротических поражений, главным образом в печени (П. А. Боговский, 1956; П. А. Боговский, Ю. Х. Терас, 1958).

Следует подчеркнуть, что спонтанные заболевания лабораторных мышей могут в некоторых случаях быть приняты за патологические процессы, зависящие от условий опыта. Ошибочных выводов можно избежать, подробно изучая контрольных животных и сведения о спонтанной заболеваемости мышей. На возможные ошибки в этой области обращает внимание Л. Ф. Ларионов (1931), который также обнаруживал при внимательном изучении почек с дегенеративными изменениями в канальцах

мелких паразитов. Хотя Л. Ф. Ларионов и не определял этих паразитов, не может быть сомнения, что он видел, как и мы, именно особи *Klossiella muris*.

Заключение

Рассмотренные данные о технологии основных первичных продуктов термической переработки эстонского сланца, о составе и свойствах этих продуктов и результаты экспериментов на животных указывают на определенную связь технологического режима с составом изученных продуктов, с одной стороны, и их канцерогенной активностью, с другой стороны.

Так же, как и при других продуктах термической переработки топлив (в частности каменного угля), высокотемпературная смола, имеющая больший удельный вес и содержащая больше полициклических ароматических углеводородов (в том числе 3,4-бензпирена), оказывает более выраженное канцерогенное действие.

Подтверждены данные о сильном канцерогенном действии сланцевой камерной смолы, уточнены данные о бластомогенном действии генераторной и установлено умеренное канцерогенное действие тяжелой туннельной смолы и средней смолы опытно-промышленной установки с твердым теплоносителем.

Выявлены некоторые различия в общетоксическом и местном раздражающем действии изученных смол. В частности, установлено более выраженное по сравнению с камерной смолой местное некротизирующее действие генераторной и туннельной смол и несколько более резкое общетоксическое действие последней по сравнению с другими смолами.

Установлено, что примененные продукты переработки сланца не увеличивают частоты спонтанных опухолей, встречающихся у данных мышей, и не изменяют в заметной степени общей заболеваемости этих мышей. Применение беспородных мышей в подобных опытах следует считать вполне обоснованным.

Полученные данные указывают на необходимость проведения профилактических мероприятий как в самой сланцеперерабатывающей промышленности, так и в тех отраслях промышленности, где используются или подвергаются дальнейшей переработке продукты термической переработки эстонского сланца, и подчеркивают значение среднетемпературных продуктов переработки сланца как возможных причин профессиональных опухолей человека.

Глава IV

КАНЦЕРОГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ ОСНОВНЫХ ТОВАРНЫХ ПРОДУКТОВ, ПОЛУЧАЕМЫХ ИЗ ЭСТОНСКИХ СЛАНЦЕВЫХ СМОЛ

Основные продукты термолиза эстонского сланца применяются в народном хозяйстве главным образом не в виде первичных смол, канцерогенное действие которых рассмотрено в предыдущей главе, а в виде различных товарных продуктов, ассортимент которых год от года расширяется. Сланцевые смолы являются объектом возрастающего интереса химиков, как богатое сырье, отличающееся по составу и особенностям от аналогичных нефтепродуктов и имеющее большие перспективы в промышленности органического синтеза.

Изучение канцерогенного действия товарных продуктов, получаемых в современных условиях, имеет большое значение, так как с этими продуктами соприкасается намного больше рабочих, нежели при получении сланцевых смол на сланцеперерабатывающих предприятиях.

В настоящей главе излагаются результаты изучения канцерогенного действия наиболее распространенных и подозрительных в отношении канцерогенного действия товарных сланцепродуктов, часть из которых содержит камерную смолу. Кроме того, приводятся данные экспериментов, целью которых было выяснить канцерогенное действие различных разведений сланцевой камерной смолы, а также опытов, поставленных с целью выяснения канцерогенных свойств обесфеноленной камерной смолы, которая является промежуточным продуктом при переработке сланцевых смол и также добавляется к некоторым товарным сланцепродуктам. В дальнейшем, по мере разработки и освоения новых способов переработки сланцевых смол, будет необходимо изучить канцерогенное действие новых продуктов, например сланцевых смазочных масел. Некоторые продукты могут обладать коканцерогенным действием, например сланцевые моющие средства и др. В настоящее время эти продукты находятся в стадии лабораторных опытов и технология их разрабатывается, поэтому нами были подвергнуты изучению товарные сланцепродукты, в той или иной мере применяемые в народном хозяйстве.

1. Краткая характеристика и перспективы товарной продукции эстонской сланцеперерабатывающей промышленности

В настоящее время сланцевые смолы, выпускаемые сланцеперерабатывающими заводами, используются главным образом как топливо (Е. Е. Феофилов, 1959). Основными продуктами являются, кроме бытового газа и топливных масел, также автобензин и дорожные битумы, в меньшем количестве получают шпалопропиточные масла, сырые фенолы, серу и др. продукты (А. Кылль, 1958; А. С. Синельников, 1958, и др.).

Товарные продукты должны соответствовать общесоюзным стандартам (ГОСТ), разработанным для всех перечисленных продуктов. Следует подчеркнуть, что в ГОСТах регламентируются в первую очередь различные физические показатели (удельный вес, вязкость, температура вспышки, содержание воды, некоторые данные о фракционном составе и т. д.), тогда как о составе продуктов требуется мало данных (содержание серы, воды, веществ не растворимых в бензоле и т. д.). Что касается происхождения продукта, т. е. является ли он продуктом высокотемпературной переработки или полукоксования, то это не подлежит регламентации. Также не введены в ГОСТы данные о содержании, например, полициклических ароматических углеводородов, в частности 3,4-бензпирена и т. д. С точки зрения предупреждения канцерогенного действия товарных продуктов переработки сланцев данные об их химическом составе, регулируемые ГОСТами, имели бы первостепенное значение. Очевидно, соответствующее уточнение требований ГОСТов должно быть одним из мероприятий недалекого будущего.

В современных условиях мы сталкиваемся часто с положением, что товарные продукты одинакового назначения и с тем же названием имеют совершенно различный химический состав. Ярким примером этого служат данные Г. М. Горталума и П. П. Дикуна (1958) о содержании 3,4-бензпирена в разных продуктах переработки сланца.Так, литейный крепитель из одной емкости содержал 0,01%, а из другой емкости 0,3% 3,4-бензпирена. Такое явление авторы объясняют различным содержанием камерной смолы в разных пробах одного и того же товарного продукта.

Выпускаемые в современных условиях товарные продукты нельзя, таким образом, рассматривать как сколько-нибудь константные смеси или продукты переработки первичных сланцевых смол. Их состав зависит в первую очередь от количеств, входящих в них продуктов коксования или полукоксования сланца, причем эти количества могут колебаться в очень больших пределах.

Несмотря на то, что сланец Эстонской ССР представляет собой уже теперь важную базу энергетического и химического сырья и дает ряд необходимых для народного хозяйства товарных продуктов, химики, технологи, энергетики и экономисты уже ряд лет занимаются проблемой более экономичного применения этого ископаемого, для чего основным путем является комплексное энерго-технологическое использование, при котором получаются газ и смолы, а зольный остаток может быть применен в качестве строительного материала.

Как указывают А. Т. Кылль (1958), Н. Б. Пинягин (1959) и др., бытовой газ и сланцевые смолы при существующих ценах на сланец и уровне технологии сланцеперерабатывающей промышленности не могут конкурировать в экономическом отношении с аналогичными нефтепродуктами. Особенности состава сланца позволяют, однако, наметить совершенно новые пути его переработки, при которых основной упор можно сделать на получение полупродуктов органического синтеза. Одним из таких перспективных путей и является метод переработки сланца при помощи твердого теплоносителя. В. М. Андрианов, Г. Ф. Борисович, П. Р. Лагеда и П. А. Хохряков (1959) произвели соответствующие экономические расчеты, показывающие, что при переработке сланца этим методом соответствующие продукты обходятся не дороже завозных нефтепродуктов, что позволяет разгрузить железнодорожный транспорт. Преимущества этого метода особенно ясны из данных А. Т. Кылля (1958), который приводит два варианта переработки сланца путем применения твердого теплоносителя — смоляной и газовый — и перечисляет ряд ценных продуктов, которые можно будет при этом получать. Товарными продуктами при смоляном варианте (рис. 4) являются: тяжелое масло (в качестве энергетического топлива и перерабатываемое на битумы), спирты, бензин, синтетические моющие средства, пропиточные масла, смазочные масла, полиэтилен, полипропилен, карбамид, карбамидные смолы, аммиачная селитра и другие химические продукты. При газовом варианте (рис. 5) могут быть получены: фенолы, нафталин, топочное масло, толуол, ксилол, бензол, полиэтилен, капрон, карбамид, аммиачная селитра и разные химические препараты. А. Т. Кылль упоминает, что наряду с этими продуктами будет продолжаться производство специфических для сланцевой промышленности продуктов, как шпалопропиточное масло и др. В. М. Андрианов и соавторы (1959) подчеркивают также, что при внедрении новых способов переработки сланца (твердым теплоносителем) шпалопропиточного масла будет получаться до 30% на всю смолу, а топочного мазута (котельного топлива) до 40% на смолу. Н. Б. Пинягин (1959) указывает прямо, что в настоящее время и в течение ряда лет основная часть товарной продукции, получаемой при переработке сланцевой смолы, представляет и будет представлять продукцию топливного характера.

Одной из причин этого является, по нашему мнению, малая изученность использования тяжелых сланцевых масел как сырья для химической промышленности, на что обращает также внимание А. Т. Кылль (1958). Ю. А. Козак, Б. И. Иванов и М. М. Васильева (1955), упоминая, что сланцевая камерная смола производится на комбинате «Кохтла-Ярве» в количествах 36,6 тыс. тонн в год (по данным 1953 и 1954 годов), предлагают ее перерабатывать так же, как каменноугольную смолу, для получения легкого, фенольного, нафталинового, поглотительного, шпалопропиточного масел, сырого антрацена, пека и фенолов, что значительно улучшит экономические показатели.

Убедительные данные о возможности получения высококачественных смазочных масел и моющих средств из дизельных фракций приводит С. И. Файнгольд (1959); имеются и многочисленные другие предложения, которые помогут в промышленных масштабах осуществить переработку сланца и продуктов его термолиза с максимальной экономической эффективностью (М. К. Писмен, В. Г. Ермаков, Ю. И. Белянин, 1958, и др.).

Все эти перспективы, как можно видеть, не снижают значения производимых в настоящее время основных товарных сланцепродуктов — котельного топлива, шпалопропиточного масла и сланцевых битумов. Кроме того, следует иметь в виду, что предлагаемая Ю. А. Козаком и соавторами (1955) переработка камерной смолы еще не внедряется в промышленность, и в течение ближайших пятилетий камерная смола будет использоваться таким же образом, как и в современных условиях, — в качестве примеси к товарным продуктам. В перспективной схеме комплексной переработки, производимых в современных условиях смол, составленной А. Аарна (1958) (см. рис. 3), предусматривается также получение наряду с бензином, ионообменными смолами, фенолятом кальция, флотореагентами, пластификаторами, бензолом, толуолом, ксилолом, нафталином и смазочными маслами значительных количеств топочного масла, шпалопропиточного масла (в которые входит камерная смола) и двух сортов битума — кровельного битума (остаток от дистилляции при 300°С камерной смолы) и дорожного битума, получаемого из тяжелой и средней туннельной смолы.

Почти аналогичное использование камерной смолы предусматривается и на строящемся в настоящее время заводе по переработке сланцевых смол, на котором будут получать фенольно-формальдегидные смолы, флотореагенты и др. продукты, среди которых большой удельный вес будут иметь битум, топочное масло и шпалопропиточное масло, в состав которых входят средние и тяжелые фракции обесфеноленной сланцевой камерной смолы.

Из приведенных данных о современных и перспективных товарных сланцепродуктах видно, что наиболее важными и не теряющими в предвидимом будущем своего значения продуктами

являются сланцевое топочное масло (котельное топливо), шпалопропиточное масло и битумы, из которых два первых, как правило, содержат различные количества камерной смолы.

2. Изучение канцерогенного действия товарных сланцепродуктов

А. Котельное топливо (сланцевый мазут, сланцевое топочное масло)

Изученная нами проба котельного топлива содержала 10—15% камерной смолы и генераторную смолу. Мы располагаем только анализом фракционного состава этого продукта, который дает известную характеристику о нем.

До 200°	выкипает	2,0	объемного	процента,	
„ 225°	„	9,0	„	„	
„ 250°	„	20,0	„	„	
„ 275°	„	30,0	„	„	
„ 300°	„	36,0	„	„	
„ 325°	„	44,0	„	„	
„ 350°	„	60,0	„	„	

Котельное топливо наносилось стеклянной палочкой на межлопаточную область белым мышам весом 14—18 г в количестве одной капли (30—40 мг) вначале, в течение одного месяца, 3 раза в неделю, в последующем, ввиду очевидного сильного токсического действия изучаемого продукта, выражавшегося в повышенной смертности животных, после 2-недельного перерыва — 2 раза в неделю в течение 7 месяцев. Всего производилось 70 смазываний.

В опыт было взято 200 мышей, из которых 170 подвергались смазыванию и 30 оставались в контроле. Наблюдения проводились до гибели мышей, только 10 мышей было забито по истечении 5,5 месяца опыта для выявления предопухолевых изменений эпидермиса.

Результаты эксперимента оценивались на основании анализа микроскопических данных 50 мышей, переживших 5 месяцев опыта. Часть этих мышей (10 убитых и 26 павших) не дожили до конца смазываний, 14 мышей жили различное время после окончания смазывания. Вскрыто было 113 подопытных мышей, гистологически исследовались органы 62 мышей.

Уже после 7—8 смазываний у мышей начинала выпадать шерсть. В дальнейшем волосяной покров у части животных отрастал вновь, но был менее густым. Стойкое облысение наступало обычно после 20—25 смазываний. На месте нанесения котельного топлива возникали трещины и ссадины, кожа становилась сухой и морщинистой. У большинства мышей образовались

большие черные струпья, покрывающие гнойные язвы. У таких мышей на вскрытии отмечались гнойные процессы в подкожной клетчатке, в легких и в некоторых случаях на мозговых оболочках, в печени и в других органах.

При вскрытии у половины мышей, павших в первые 2 месяца опыта, выявлены различные воспалительные процессы в легких и других внутренних органах. У всех мышей обнаружена атрофия как подкожной, так и околопочечной и внутрибрюшинной жировой ткани, что свидетельствует о резком нарушении обменных процессов.

Изменение реактивности организма подопытных животных, лежавшее в основе вышеуказанных патологических изменений, зависело, очевидно, как от резорбтивного действия котельного топлива, так и от нарушения терморегуляции вследствие облысения.

Опухоли стали появляться после 20—25 смазываний, спустя 70—80 дней от начала опыта. Возникавшие бородавчатые опухоли в ряде случаев исчезали; в дальнейшем они начинали увеличиваться, но имели характер доброкачественных папиллом с различной степенью ороговения. При гистологическом исследовании кожи мышей, забитых через 5,5 месяца от начала опыта, можно было обнаружить различные стадии разрастания эпителия в глубь собственно кожи, носящие характер неравномерной очаговой предраковой гиперплазии эпидермиса. В дальнейшем опухоли разрастались до значительных размеров, и нередко уже по макроскопическим признакам можно было определить озлокачествление опухоли, выражавшееся наиболее отчетливо в подкожном валикообразном разрастании опухолевой ткани около основания ороговевшей опухоли.

Котельное топливо вызвало у 23 мышей эпидермальные опухоли кожи, из которых у 12 мышей эти опухоли были злокачественными. Кроме того, у одной мыши была аденома сальной железы, у другой рак молочной железы и у третьей мыши аденома легких как единственные опухоли. У двух мышей с эпителиальными опухолями кожи были также аденомы легких, из которых у одной мыши (№ 846), кроме папилломы и аденомы легких, была также опухоль из тучных клеток. Другая опухоль из тучных клеток была у мыши № 840, у которой одновременно была цитобластома с метастазом в лимфатический узел. Злокачественные эпидермальные опухоли представляли собой плоскоклеточный рак (6 мышей), цитобластому (5 мышей) и саркомоподобный рак (1 мышь). Рак молочной железы возник у одной мыши и, учитывая данные контрольной группы (см. глава III), по которым у мышей данной разводки рак молочной железы встречается с частотой 2%, эта опухоль может рассматриваться как спонтанная.

Аденомы легких были обнаружены у трех подопытных мышей и у одной контрольной (из 30). Учитывая, что в контроль-

ной группе, описанной в III главе, аденомы легких не встречались, можно с некоторой долей вероятности считать, что учащение возникновения аденом легких было вызвано котельным топливом. Это не противоречит данным литературы (Дж. Мэрфи и Э. Стерм, 1925; Л. М. Шабад, 1928, 1929, 1947; Д. Сандерлэнд, У. Смит, К. Сугиура, 1951, и др.), по которым при смазывании кожи подопытных мышей канцерогенным смолистым продуктом резко возрастает частота аденом легких, обнаруживаемых без канцерогенного воздействия у тех же мышей значительно реже.

Аденому сальной железы, очевидно, следует считать индуцированной опухолью, так как в литературе (Х. Горн и Г. Стюарт, 1952; А. Клаудмэн, 1956; Х. Тамашке, 1955) не упоминается среди спонтанных опухолей аденома сальной железы. Л. М. Шабад (1947) на основании многочисленных опытов считает аденомы сальных желез также индуцированными канцерогенным веществом, а Н. Г. Соболева (1936) описывает аденомы сальных желез как индуцированные канцерогенными веществами отдаленные опухоли. У одной мыши была обнаружена мелкоклеточная инфильтративно растущая опухоль печени и легких, которую мы сочли, согласно описанию Т. Данн (1954), лимфомой. Такая же опухоль была у одной контрольной мыши, ввиду чего нет оснований появление лимфомы считать связанным с изучаемым продуктом.

Что касается опухолей, возникших из эпидермиса на месте смазывания кожи, то нет сомнения, что причиной их возникновения является котельное топливо.

По микроскопическому строению у большинства мышей с плоскоклеточным раком последний имел характер малоороговевающего рака. У пяти мышей обнаружены опухоли, которые имели резко выраженные признаки злокачественного инфильтративного роста и по строению напоминали на всем протяжении (мыши № 839 и 850) или в преобладающей части препарата (мыши № 840, 851, 854) веретенообразноклеточную саркому. Такие опухоли мы называли цитобластомами, так как по их морфологии невозможно определить их тканевого происхождения. У одной мыши (№ 853) в подобной опухоли участки плоскоклеточного рака среди участков с веретенообразноклеточным строением были значительной величины, поэтому мы обозначили эту опухоль как саркомоподобный рак (П. А. Боговский, 1954).

У трех мышей, из указанных выше (№ 839, 840, 851), были обнаружены метастазы в различные органы.

У одной мыши (№ 839) метастазы найдены в легких и в сердце, у второй (№ 840) метастаз имелся в лимфатическом узле, но, несмотря на то, что первичная опухоль представляет собой типичную цитобластому с недифференцированными веретенообразными и местами несколько полиморфными клетками, метастаз в лимфатическом узле имеет иной характер — в цент-

ральной части очага можно в тубулярных комплексах, напоминающих железистые структуры, обнаружить признаки ороговения клеток, что указывает на эпителиальный характер данного метастаза (рис. 85).

Исключительно распространенное метастазирование наблюдалось у третьей мыши (№ 851). Первичный очаг имел характерное строение недифференцированной веретенообразноклеточной цитобластомы (рис. 79). Метастазы были обнаружены в лимфатических узлах (рис. 83), в легких (рис. 80), в печени (рис. 81, 82), в селезенке (рис. 84), в сердечной мышце и в почке и имели характерное строение цитобластомы, как и в первичном очаге.

Патологические изменения внутренних органов ничем не отличались от таковых, обнаруженных при изучении первичных сланцепродуктов. Часто наблюдались воспалительные процессы различной интенсивности в легких и в печени. У многих мышей был амилоидоз селезенки и печени. У некоторых мышей в печени имелись небольшие очаги экстрамедуллярного кроветворения, которые были обнаружены также в печени у двух контрольных мышей. Почки у ряда мышей были поражены спировиком *Klossiella muris*. Специфических или характерных для действия котельного топлива изменений внутренних органов не было найдено.

Таким образом, сланцевое котельное топливо, содержащее 10—15% камерной смолы, является безусловно канцерогенным, вызывая у значительной части (52%) мышей, переживших 5 месяцев опыта, опухоли, из которых почти половина является злокачественными. Среди злокачественных опухолей имеется несколько опухолей крайне низкой степени дифференциации с необыкновенной способностью давать обширные метастазы в разные органы.

Б. Шпалопропиточное масло

Изучалось действие на кожу белых мышей шпалопропиточного масла, изготовленного на комбинате «Кохтла-Ярве» и содержавшего до 40% камерной смолы.

Масло соответствовало общесоюзному стандарту ТУ 392-51 и имело показатели, приведенные в табл. 21.

В опыты было взято 100 мышей весом 14—18 г, которых смазывали по описанной методике по 2 раза в неделю (всего 50 раз) в течение 177 дней.

Начиная со второй — третьей недели, после 3—5 смазываний, отмечалось облысение кожи. Так же, как и в описанных ранее опытах, имело место частичное восстановление волосяного покрова с последующей стойкой утратой шерсти. У части мышей образовывались язвы, покрытые струпьями. На третьем —

четвертом месяце у некоторых мышей на облысевшем участке кожи появились небольшие розовые бородавчатые опухоли, которые в дальнейшем покрывались ороговевающим слоем и напоминали кожный рог.

Таблица 21

Основные показатели шпалопропиточного масла

Наименование показателя	ТУ 392-51	Продукт комбината
Удельный вес	0,970	около 1,0
Вязкость при 80°С по Энглеру	1,8°	1,6—1,8°
Температура вспышки не менее	87°	87—90°
Воды не более	2%	до 2%
Зольность не более	0,3%	0,3%
Сера не более	3%	около 1%

В течение пяти месяцев опыта из 100 мышей пало 87, что указывает на резко выраженную токсичность изученного масла. У значительной части павших мышей на коже были язвенные процессы. Среди переживших 5 месяцев опыта 13 мышей язвы были у 4 мышей, из которых у одной мыши язва возникла от распада неороговевающего рака, а у другой была язва рядом с раковым очагом. При вскрытии павших до 5 месяцев мышей обнаруживались главным образом воспалительные изменения в легких и в кишечнике.

Подробному гистологическому исследованию были подвергнуты 13 мышей, переживших 5 месяцев опыта. У всех этих мышей обширные участки кожи в области смазывания, на передних лапах и груди, были полностью лишены волосяного покрова, соответственно чему при гистологическом исследовании в собственно коже не обнаруживалось волосяных фолликулов. Лишь у трех мышей, переживших 5 месяцев опыта, в области смазывания на облысевшей коже не обнаруживалось других патологических изменений, кроме шелушения и небольших ссадин. У четырех мышей имелись обширные язвы. У 7 мышей на облысевшем участке кожи были бородавчатые опухолевые образования. Эпидермис был сглажен и утолщен до 7—10 слоев клеток. Поверхность эпидермиса была покрыта роговыми пластинками, а собственно кожа была местами инфильтрирована воспалительными клетками, лимфоидными, гистиоцитарными и тучными клетками. Склеротические изменения собственно кожи были не резко выражены.

Папилломы, обнаруженные у 7 мышей, имели обычное древовидное строение, нежную строму и утолщенный эпидермис с выраженным ороговением. У трех мышей папилломы были множественные, у одной из них было две папилломы, из которых одна была обыкновенной папилломой, а в основании второй па-

пилломы началось разрастание раковых очагов (начинающийся рак).

У двух мышей (№ 879 и № 880) развился плоскоклеточный рак. У первой мыши (продолжительность опыта 203 дня) был ороговевающий рак с метастазом в подмышечный лимфатический узел, причем метастатическая опухолевая ткань имела характер неороговевающего рака. Рядом с опухолью имелась обширная язва со склеротическим гнойным дном. У второй мыши опухоль имела строение неороговевающего рака и была подвергнута обширному некрозу с вторичным изъязвлением.

Во внутренних органах обнаруживались воспалительные процессы, главным образом в легких. Чаще всего имела место сливная гнойная бронхопневмония с очаговым распадом экссудата.

У всех четырех мышей, имевших язвенные процессы, в селезенке отмечалось амилоидное перерождение, у двух из них был также амилоидоз печени. У двух мышей в почках обнаружены особи *Klossiella muris*.

Как и в опытах с первичными сланцепродуктами, амилоидоз внутренних органов был явно связан с наличием обширных хронических гнойных язвенных процессов.

Результаты опыта свидетельствуют о выраженном канцерогенном действии шпалопропиточного масла наряду с сильным общетоксическим (ранний падеж мышей) и местным раздражающим действием (облысение кожи и возникновение некротических процессов в области смазывания).

В. Масло-мягчитель для резиновой промышленности

Изученное нами масло-мягчитель из комбината «Кохтла-Ярве» представляло собой нейтрализованную щелочью тяжелую генераторную смолу, в которую не добавлялось камерной смолы. Масло соответствовало общесоюзному стандарту ВТУ 364-51 со следующими показателями:

температура вспышки не менее 130°С,
вязкость при 75°С по Энглеру не более 3,6°.

В опыты было взято 90 мышей, которых смазывали по 2 раза в неделю (всего 50 раз) изучаемым продуктом в течение 175 дней.

Изменения, наблюдавшиеся на месте смазывания и при вскрытии павших мышей, в общих чертах были аналогичны отмеченным в опыте со шпалопропиточным маслом.

В течение 5 месяцев из 90 мышей пали 72 мыши, у которых при вскрытии отмечались главным образом изменения в легких. У всех мышей отсутствовала жировая ткань под кожей, в брюшной полости и около почек.

Гистологическому исследованию были подвергнуты кожа и внутренние органы 18 мышей, переживших 5 месяцев опыта. Из

этих мышей только у трех в области смазывания не отмечалось других патологических изменений, кроме облысения, у остальных 15 мышей в области смазывания имелись язвы, покрытые струпьями. У 8 мышей язвы были особенно обширными.

При гистологическом исследовании обнаруживались изменения, описанные ранее (см. гл. III «Генераторная смола» и др.). Язвенно-некротические процессы имели обычный характер. При обширных язвах массивная лейкоцитарная инфильтрация и склероз соединительной ткани обнаруживались в глубоких слоях подкожной ткани. У двух мышей на краю язвы можно было обнаружить разрастание тяжей эпидермиса в собственно кожу, что следует расценивать как возможный предопухолевый процесс.

У всех мышей, имевших гнойно-некротические процессы, отмечался выраженный амилоидоз паренхиматозных органов. У восьми мышей был обнаружен внутриклеточный споровик *Klossiella muris*, вызвавший в почках явления хронического межуточного нефрита.

Результаты опытов свидетельствуют об отсутствии бластомогенного действия у масла-мягчителя. Несмотря на то, что ряд мышей жил дольше, чем в опытах со шпалопропиточным маслом, опухоли не возникли ни в одном случае. Масло-мягчитель обладает резко выраженным общетоксическим и местным раздражающим и некротизирующим действием на кожу белых мышей.

Г. Типографская краска

Начиная с 1948 года, в типографиях Эстонской ССР стали употреблять черную иллюстрационную краску, при изготовлении которой вместо натуральной олифы использовалась полиграфическая олифа (сланцевая олифа «П»), приготовляемая из сланцевого генераторного масла.

Качество сланцевой краски было признано хорошим, экономические показатели оказались также весьма положительными — себестоимость сланцевой краски значительно меньше, чем краски, изготовленной на натуральной олифе, которая, как известно, является дефицитным сырьем и может быть использована в других областях народного хозяйства.

Для выяснения возможного вредного действия на организм сланцевой типографской краски Институтом экспериментальной и клинической медицины АН ЭССР были проведены как опыты на белых мышах для выявления канцерогенного действия, так и гигиенические исследования для установления вредных примесей в воздухе типографий. Наряду с этим было проведено клиническое обследование рабочих типографий, работавших со сланцевой иллюстрационной краской.

Исследованию подвергалась полученная с Таллинского завода полиграфических красок черная иллюстрационная краска,

изготовленная на сланцевой олифе «П», которой в краске содержалось около 40% по весу. Кроме того, в состав краски входили: около 20% таллового масла, около 30% синего 5 Т, около 10% веретенного масла № 2. Газовая сажа, прибавляемая по обычной прописи в пределах 12—15%, в исследованную нами пробу не вводилась.

Для сравнения проводились опыты с обычной черной ротационной краской, изготовленной на газетной олифе, в состав которой входит талловое масло, веретенное масло и индулиновый сплав. Эта краска была для опытов также изготовлена без газовой сажи.

Исключение сажи было нами предусмотрено для получения данных о канцерогенном действии основы краски, так как сажа сама по себе в ряде случаев обладает канцерогенным действием [Г. Фок и П. Стейнер (Falk, Steiner, 1952); В. Хюпер, 1942; см. главу VI].

Белых мышей весом в 14—18 грамм смазывали по обычной методике 2 раза в неделю (всего 50 раз). Сланцевой краской смазывали 75 мышей, ротационной краской — 70 мышей. Длительность периода смазывания 172 дня, срок последующего наблюдения около 100 дней. По истечении этого времени мыши, которые в подавляющем большинстве пережили срок опыта, были умерщвлены и подвергнуты вскрытию с дальнейшим гистологическим исследованием.

Спустя 2—3 недели от начала смазывания у мышей наступало постепенное облысение кожи в области смазывания. У большинства мышей происходило поредение волосяного покрова и лишь у части из них наступало полное облысение места смазывания. Облысение наступало быстрее и было более четко выражено у мышей, смазанных сланцевой краской.

Облысение имело временный характер. Уже во второй половине периода смазывания, т. е. на 4 и 5 месяце опыта у большинства мышей шерстный покров в значительной степени восстановился, но был несколько более редким, чем в норме, и лишь у немногих мышей облысение сохранилось до конца периода смазывания.

В течение опыта часть мышей погибла. Причинами смерти были воспалительные процессы желудочно-кишечного тракта или легких, которые не зависели от условий опыта, так как у контрольных мышей обнаруживались аналогичные патологические процессы. Из 75 мышей, смазанных сланцевой краской, до конца смазывания дожили 64 мыши, до конца всего опыта — 38 мышей. Из второй группы, в которой 70 мышей были смазаны ротационной краской, до конца смазывания дожили 32 мыши, а до конца опыта 22 мыши. Ни у одной из мышей, умерших до конца опыта или переживших срок опыта, на коже не было обнаружено опухолевых или язвенных процессов. Во внутренних органах при вскрытии и при гистологическом исследовании

также не было отмечено каких-либо патологических процессов, возникновение которых можно связать непосредственно с нанесением типографских красок на кожу.

Таким образом, опыты на белых мышах доказывают, что черная иллюстрационная краска, изготовленная на сланцевой олифе «П», не вызывает возникновения опухолей, а оказывает умеренное раздражающее действие, выражающееся во временном облысении с последующим полным восстановлением волосяного покрова. Ротационная краска, не содержащая сланцепродуктов, вызывала аналогичные, хотя и несколько слабее выраженные изменения.

К полученным нами экспериментальным данным можно кратко добавить результаты гигиенических и профпатологических исследований.

С целью выяснения характера и степени загрязнения воздушной среды при работе со сланцевой краской бригада под руководством А. Н. Анисимова, совместно с работниками санэпидстанции гор. Таллина, провела исследование воздушной среды печатных цехов в типографиях «Коммунист» и «Юхисэлу». Для сравнения исследовалась также воздушная среда в типографских цехах тех же типографий, где применяется литографская краска, изготовленная на натуральной олифе.

Анализы воздуха отбирались у печатных машин на рабочих местах подавальщиц бумаги и выхода оттисков и на рабочих местах подавальщиц бумаги в литографских цехах. Учитывалась температура воздуха и относительная влажность в цехе и вне помещения.

В результате анализов воздуха было установлено, что в печатном цехе типографии «Коммунист» концентрация углеводородов составляла в среднем 0,19 мг/л, а в печатном цехе типографии «Юхисэлу» 0,15 мг/л, т. е. в обоих случаях оставалась значительно ниже предельно допустимой концентрации (0,3 мг/л).

Концентрация углеводородов в литографских цехах тех же типографий составляла в среднем: для типографии «Коммунист» 0,27 мг/л и для типографии «Юхисэлу» 0,115 мг/л.

Таким образом, концентрации углеводородов в воздухе печатных и литографских цехов обследованных типографий не превышают предельно допустимой концентрации, предусмотренной НСП 101-51 (0,3 мг/л) как в случаях применения краски, изготовленной на сланцевой олифе «П», так и при использовании краски, полученной на основе натуральной льняной олифы.

Бригадой профпатологов Института (И. П. Марипуу, А. А. Сяритс, С. М. Зальцман, А. В. Шевалье) было проведено обследование состояния здоровья рабочих печатных и литографских цехов указанных двух типографий. Все рабочие были осмотрены терапевтом и в случаях необходимости невропатологом, были произведены рентгеноскопия и рентгеновские снимки органов грудной клетки и полный анализ крови.

В результате обследования установлено, что у 40 рабочих печатных и литографских цехов типографий «Коммунист» и «Юхисэлу» (21 мужчина и 10 женщин, профессиональный стаж у 18 человек составлял от 16 до 25 лет) каких-либо патологических изменений, связанных с профессиональными факторами, не обнаружено. Заболевания, выявленные у некоторых рабочих, носят общий характер и не могут быть поставлены в связь с условиями труда.

Как видно из вышеприведенных результатов комплексного изучения действия типографской краски, изготовленной на сланцевой олифе «П», никакого сколько-нибудь выраженного вредного влияния этой краски обнаружить не удалось.

Отмеченные нами в опытах на белых мышах изменения чрезвычайно слабые по сравнению с патологическими процессами, наблюдаемыми при воздействии других продуктов переработки горючих сланцев на подопытных животных.

Что касается слабого раздражающего действия, которое выявилось в сравнительных опытах с ротационной краской, то это следует отнести за счет содержания в этой краске веретенного масла, которое, являясь одним из представителей средних нефтяных масел, вызывает, как указано у Н. В. Лазарева (1954), на коже подопытных животных воспалительную реакцию.

Д. Сланцевые битумы

В Эстонской ССР производится большое количество различных битумов, главным образом для дорожного строительства и для изготовления кровельного материала (толь, битумные плиты и т. п.). Перспективы развития сланцеперерабатывающей промышленности предусматривают дальнейшее увеличение производства битумов.

Мы изучили канцерогенное действие двух образцов сланцевых битумов. В первой серии опытов изучался битум марки БС-2 (ТУ 590-54), изготовляемый в битумном цехе химического комбината «Маарду».

Проба имела следующие показатели:

удельный вес исходной смолы — 1,012
температура размягчения (по кольцу и шару) — 42,0°
потеря веса при нагревании — 8,4%
длительность продувания — 8,5 часов
максимальная температура продувания — 180°.

Битумный цех производит дорожные битумы разных марок. Основным сырьем является сланцевое масло с удельным весом выше 1,009. Масло заливается в реакторы и в течение не менее

7 часов подвергается действию воздуха, который барботирует через слой масла при нагревании глухим паром в среднем до 140°С. Битум поступает в бассейны, или непосредственно в цистерны, где застывает. Застывший в бассейнах битум дробят для перевозки навалом. Путем абсорбционно-спектрографического анализа было определено, что изученная проба окисленного битума содержала 0,003% 3,4-бензпирена.

Во второй серии изучалось действие на кожу мышей другого битума, изготовленного лабораторным путем (в центральной лаборатории комбината «Кохтла-Ярве») по технологии, применяемой Всесоюзным научно-исследовательским институтом по переработке сланцев, соорудившим опытную установку для производства такого битума.

Для получения этого битума брали 3 части генераторной смолы и 1 часть туннельной смолы, отгоняли в колбе Клайзена до температуры 240°С и остаточного давления 20 мм ртутного столба (что соответствует 400°С при атмосферном давлении). Изготовляемый по такому принципу остаточный битум в промышленных условиях преимущественно будет подвергаться дальнейшей обработке. Нами он изучался с целью выявления влияния дальнейшей обработки (продувания) на канцерогенную активность. В пробе этого битума было при абсорбционно-спектрографическом анализе определено содержание 0,1% 3,4-бензпирена.

В опыты было взято по 70 мышей на каждый образец, всего 140 мышей. Битумы разводились небольшим количеством бензола до консистенции обычной сланцевой смолы и наносились по одной капле на кожу мышей в межлопаточной области. Смазывание производилось 2 раза в неделю, всего 50 раз. Мыши наблюдались до их гибели; 12 мышей (10 в первой серии и 2 во второй серии) были забиты в конце опыта, из них 10 мышей, у которых не было никаких изменений в области смазывания, кроме облысения, на 311-й день опыта, а 2 мыши (по одной в каждой серии) на 384-й день опыта.

Окисленный битум

При осмотрах мышей отмечалось облысение кожи в области смазывания, начиная с 3-й — 4-й недели опыта. У небольшого количества мышей в дальнейшем развивались язвенные поражения кожи. В большинстве случаев облысевшая кожа, на которой волосяной покров несколько раз восстанавливался, не достигая первоначальной густоты, была покрыта небольшими чешуйками и корочками. В течение первых трех месяцев опыта (до 91 дня) пало всего 15 мышей, что указывает на сравнительно умеренную токсичность продукта.

Первые бородавчатые новообразования появились на 104-й день опыта, до этого срока дожило 48 мышей. Спустя 142 дня от начала опыта были опухоли у 5 мышей. В дальнейшем количество мышей, пораженных опухолями, увеличивается медленно. Всего у 12 мышей данной серии развились опухоли, из которых у 2 мышей был обнаружен рак. По отношению к мышам, дожившим до первой опухоли (48 мышей), это составляет 25% мышей, пораженных опухолями, и 4,2% мышей, пораженных раком.

При вычислении данных по формуле Г. Рейссига (см. гл. III) получаем данные, сведенные в табл. 22.

Таблица 22

Значение величин формулы $E_t = \frac{100\ T_t}{A_o - M_t}$ % в разные сроки опыта (окисленный битум)

Обозначения формулы	Дни от начала опыта					
	91	142	170	249	311	384
T_t	0	5	8	11	11	12
T_t^m	0	0	1	3	6	12
T_t^v	0	5	7	8	5	—
M_t	15	26	29	39	50	58
$A_o - M_t$	55	44	41	31	20	12
E_t %	0	11,3	19,5	36,1	55,5	100

Вскрытию и гистологическому исследованию подвергнута 61 мышь. При микроскопическом исследовании кожи в области смазывания у единичных мышей обнаруживались язвы типичного строения, с лейкоцитарной инфильтрацией и склеротическими изменениями в соединительной ткани, которые в поздние сроки опыта были особенно выражены. У большинства мышей эпидермис был сглажен и умеренно утолщен. Папилломы имели обычное строение, у некоторых мышей отмечалось их выраженное ороговение. У одной мыши папиллома имела признаки начинающегося озлокачествления. У двух мышей был обнаружен плоскоклеточный ороговевающий рак.

У одной мыши данной серии была обнаружена аденома молочной железы, у одной — аденома легких и у одной — лимфоматоз печени.

Во внутренних органах имелись обычные неспецифические воспалительные процессы, главным образом в легких, в почках и в печени. У двух мышей была инвазия почек *Klossiella muris*. Амилоидоз внутренних органов встречался у небольшой части

мышей. В ряде случаев можно было отметить фибротизацию и плазмоцитарную реакцию фолликулов селезенки и межуточный склероз почек.

Остаточный битум

При осмотрах можно было отметить более выраженное и быстрое облысение кожи, чем в предыдущей серии. Язвы, покрытые струпьями, встречались также значительно чаще. В течение первых трех месяцев опыта (до 91 дня) пало всего 19 мышей, что указывает на умеренную токсичность продукта.

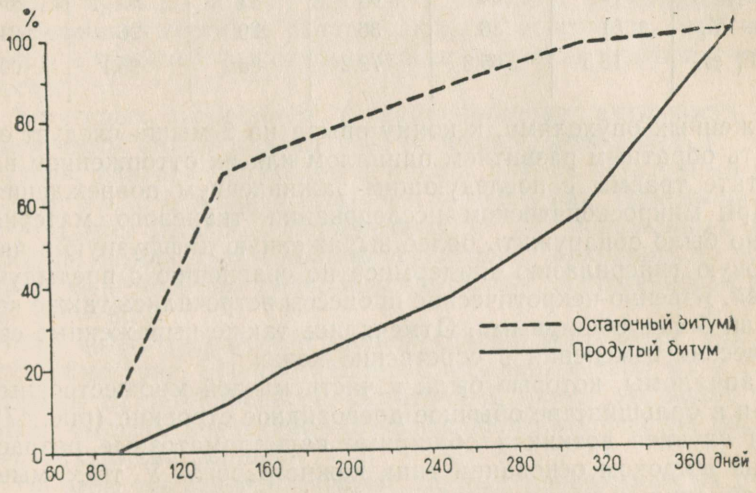


Рис. 11 — Процент (E_t) мышей, пораженных опухолями кожи, в разные сроки опытов с продутым и остаточным сланцевыми битумами.

Первые опухоли возникли на 73-й день опыта, в дальнейшем количество мышей, пораженных опухолями, возрастает сравнительно быстро (см. рис. 11). Так, спустя 142 дня от начала опыта уже у 25 мышей были отмечены опухоли (табл. 23). Из взятых в опыт 70 мышей опухоли кожи развились всего у 24 мышей, из которых 7 мышей были с злокачественными опухолями. По отношению к мышам, дожившим до первой опухоли (44 мыши), это составляет 54,5% мышей, пораженных опухолями, и 15,9% мышей, пораженных раком.

При вычислении данных по формуле Г. Рейссига получаем данные, сведенные в табл. 23.

Как видно из таблицы, спустя 170 дней от начала опыта было всего 26 мышей с опухолями; уменьшение количества мышей,

Таблица 23

Значение величин формулы $E_t = \frac{100\ T_t}{A_o - M_t}\ \%$ **в разные сроки опыта**

(остаточный битум)

Обозначения формулы	Дни от начала опыта					
	91	142	170	249	311	384
T_t	7	25	26	25	25	24
T_t^m	0	4	7	14	18	24
T_t^v	7	21	19	11	7	—
M_t	19	32	34	41	44	46
$A_o - M_t$	51	38	36	29	26	24
E_t %	13,5	65,8	72,2	86,2	96,1	100

пораженных опухолями, к концу опыта на 2 мыши следует объяснить обратным развитием папиллом или их отторжением в результате травмы с последующим заживлением повреждения.

При микроскопическом исследовании тканевого материала можно было обнаружить более выраженную диффузную и часто очаговую гиперплазию эпидермиса по сравнению с предыдущей серией. Язвенно-некротические процессы встречались также чаще и были более обширными. Отмечались также выраженные склеротические изменения в собственно коже.

Папилломы, которые были у части мышей множественными, имели в большинстве обычное древовидное строение (рис. 47), в части случаев возникли обширные папилломатозные разрастания на широком основании типа кожного рога. У трех мышей был обнаружен начинающийся рак с врастанием очагов плоскоклеточного рака в собственно кожу. У 7 мышей развился плоскоклеточный рак. Из них у одной мыши рак имел характер малороговевающего рака, а у одной мыши (№ 1105) в области смазывания возникло одновременно 3 отдельных очага рака — один очаг носил характер ороговевающего рака, два других изолированных очага имели типичное строение неороговевающего рака.

У одной мыши (№ 1091) была обнаружена опухоль из тучных клеток, которую также следует отнести к индуцированным опухолям кожи (см. гл. V, раздел 5 Б). У другой мыши был обнаружен, наряду с папилломой с начальными признаками озлокачествления, рак молочной железы.

У одной мыши (№ 1083) в средостении была лимфосаркома, прорастающая в сердце и легкие и состоящая из равномерных круглых клеток с крупным светлым клеточным телом.

Во внутренних органах отмечались воспалительные и ди-

строфические процессы, так же, как и в предыдущих сериях. Амилоидоз был резче выражен и встречался чаще, чем в предыдущей серии, что связано, по-видимому, с большей частотой обширных язв. У ряда мышей отмечались склеротические изменения соединительной ткани не только в коже, но и во внутренних органах (почках, селезенке, легких), у трех мышей был обнаружен споровик *Klossiella muris*.

Все эти изменения во внутренних органах (за исключением амилоидоза) отмечались приблизительно с одинаковой частотой в обеих сериях, с окисленным и остаточным битумом.

Сравнивая, однако, основные результаты опытов обеих серий, можно видеть отчетливые различия.

Во-первых, окисленный битум является несколько менее токсичным, судя по падежу мышей, и обладает значительно менее выраженным местным раздражающим действием, что сказывается в меньшей частоте и тяжести язвенно-некротических процессов.

Во-вторых, отличается и канцерогенная активность. Если окисленный битум вызвал у 25% мышей, доживших до первой опухоли, развитие опухолей и у 4,2% рак, то остаточный битум вызвал у 54,5% мышей опухоли и у 15,9% рак. При вычислении χ^2, учитывая мышей, пораженных и не пораженных опухолями, по отношению к количеству мышей, доживших до появления первой опухоли, убеждаемся в полной достоверности различия ($\chi^2 = 8{,}3$).

Ясно видно различие в канцерогенной активности также на диаграмме (рис. 11), составленной по данным табл. 22 и 23 (показатель E_t по Рейссигу). Остаточный битум вызывает значительно быстрее нарастание относительного количества пораженных опухолями мышей.

Об этом же свидетельствуют данные, приводимые на рис. 12, об абсолютных количествах мышей с доброкачественными и злокачественными опухолями, павшими к определенному сроку.

Все это позволяет прийти к выводу, что продутый (окисленный) битум обладает значительно более слабым канцерогенным действием, чем остаточный битум, полученный из низкотемпературных смол (генераторной и туннельной), которые сами по себе обладают не резко выраженной бластомогенной активностью. Не исключена возможность, что на переработку в битумный цех комбината Маарду поступала смола, содержащая камерную смолу, это не было известно на комбинате, так как не требуется спецификации по происхождению смолы, поступающей на переработку. Такая возможность подтверждается сравнительно высоким удельным весом исходной смолы (1,012 при 20°С), что обычно бывает характерным для тяжелых смол или камерной смолы. Но даже если считать, что на комбинате Маарду перерабатывалась только полукоксовая смола, то наши данные свидетельствуют о большом значении процесса продувки

тяжелых остатков сланцевой смолы с точки зрения снижения канцерогенной активности. Несомненно, в промышленном производстве следует добиваться обработки битумов путем продува-

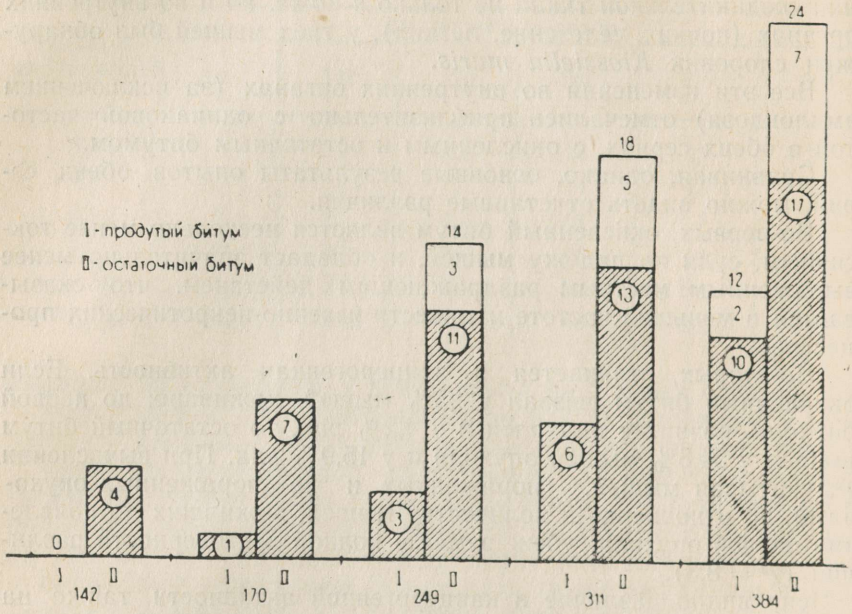


Рис. 12 — Количества мышей с доброкачественными и злокачественными опухолями кожи в разные сроки опытов с продутым и остаточным сланцевыми битумами.

ния и не допускать применения остаточных битумов. Следует отметить, что и технические показатели остаточного битума хуже, чем окисленного (А. Аарна, 1958; И. А. Уск, 1959, и др.).

Е. Обесфеноленная камерная смола

Сланцевые фенолы уже в настоящее время добываются в значительных количествах как путем улавливания из сточных вод сланцеперерабатывающей промышленности, так и путем выделения их из смол (Х. Т. Раудсепп, 1956, 1956а). Все перспективные схемы переработки сланцевых смол также предусматривают их обесфеноливание. А. Аарна (1958) указывает, что дефеноляции должны подвергаться все фракции смол, имеющие точку кипения ниже 300°, в том числе и фракции камерной смолы. Е. Е. Феофилов (1959) отмечает, что из камерной смолы получаются фенолы для пластмасс и других целей.

В результате извлечения фенолов из камерной смолы остается значительное количество ценного продукта, который используется в современных условиях и будет в дальнейшем применяться аналогично камерной смоле в качестве примеси в товарных продуктах (котельное топливо, шпалопропиточное масло и др.).

Исходя из этих предпосылок, нами было изучено канцерогенное действие обесфеноленной сланцевой камерной смолы. Опыты проводились одновременно (параллельной серией) с изучением канцерогенного действия камерной смолы, результаты которого изложены выше (см. гл. III, раздел 2).

Для получения обесфеноленной камерной смолы использовался тот же образец камерной смолы, который нами изучался в отношении канцерогенного действия (удельный вес — 1,060, вязкость по Энглеру при 75°С — 1,5°, температура вспышки — 80°С). Из камерной смолы фенолы удалялись 20%-ным водным раствором едкого натра. Содержание фенолов в смоле было 16—17%. После обесфеноливания щелочь удаляли из смолы путем промывания водой. По данным спектрально-флуоресцентного анализа, проведенного П. П. Дикуном (Институт онкологии Академии медицинских наук СССР), изученная нами проба обесфеноленной камерной смолы содержала 0,2% 3,4-бензпирена.

В опытах было использовано 107 белых мышей. Смола наносилась стеклянной палочкой на кожу в межлопаточной области в количестве одной капли 2 раза в неделю. Всего было произведено 48 смазываний. К этому сроку (188 дней опыта) все мыши пали. Наблюдение и вскрытие подопытных мышей, а также гистологическая обработка тканевого материала проводились по вышеизложенной методике (см. гл. III, раздел 2).

При осмотрах отмечалось облысение и частичное повторное восстановление волосяного покрова, аналогичные изменениям, вызванным камерной смолой.

Первые опухоли были обнаружены на 66-й день опыта. Спустя 72 дня насчитывалось уже 6 мышей с папилломами, а к концу 3-го месяца количество мышей с опухолями резко возросло — 50 мышей имели опухоли. У большинства мышей папилломы были множественными, причем значительная часть опухолей имела характер кожного рога. В дальнейшем опухоли увеличивались, а у нескольких мышей можно было по макроскопическим признакам определить злокачественные опухоли. Общее количество мышей, пораженных опухолями, снизилось в данной серии (на 5 мышей) в результате отторжения опухоли (травма) и каннибализма.

В данной серии опухоли возникли всего у 56 мышей, из них у 33 мышей злокачественные и у 23 доброкачественные. По отношению к количеству мышей, доживших до первой опухоли

(83), это составляет 67,5% мышей, пораженных опухолями, и 39,7% мышей, пораженных раком.

Приводим табл. 24 с вычисленными по Г. Рейссигу показателями.

Таблица 24

Значение величин формулы $E_t = \frac{100\ T_t}{A_o - M_t}\ \%$ **в разные сроки опыта (обесфеноленная камерная смола)**

Обозначения формулы	Дни от начала опыта						
	66	72	93	106	128	161	188 конец
T_t	1	6	50	54	61	56	56
T_t^m	—	—	—	1	14	34	56
T_t^v	1	6	50	53	47	22	0
M_t	24	27	38	40	45	50	51
$A_o - M_t$	83	80	69	67	62	57	56
E_t %	1,2	7,5	72,4	80,6	98,4	98,2	100

Как видно из таблицы, количество пораженных опухолями мышей возрастает чрезвычайно быстро, к концу 3-го месяца опыта уже 72% всех мышей, которые имели возможность получить опухоли, были ими поражены.

Микроскопическому исследованию был подвергнут тканевый материал от 69 мышей, переживших 3 месяца опыта.

По сравнению с мышами, смазанными камерной смолой, существенных различий в морфологических проявлениях токсического, раздражающего или канцерогенного действия не было обнаружено. Несколько больше было неороговевающих и малодифференцированных форм рака. Например, у мыши № 1172 в первичном опухолевом очаге преобладает ткань неороговевающего рака наряду с участками с выраженным ороговением, а в метастазе в лимфатическом узле опухолевая ткань не имеет признаков ороговения и содержит множество, в том числе и атипических, фигур деления клеток (рис. 63). Резкий атипизм клеток отмечается в опухолях у ряда мышей (№ 1176 (рис. 60), № 1177, № 1178 и др.). У одной мыши (№ 1168, рис. 86) была обнаружена типичная цитобластома с веретенообразными клетками. У двух мышей [№ 1186 (рис. 90) и 1187] можно было видеть постепенный переход от ткани плоскоклеточного рака к ткани типичной цитобластомы, разросшейся на значительном протяжении. Срезы опухолей последних трех мышей были импрегнированы серебром, что выявило наличие между веретенообразными клетками отчетливой сети аргентофильных волокон (рис. 87).

В собственно коже обнаруживались у значительной части мышей обильные скопления тучных клеток. Они скапливались главным образом в участках, где не было изъязвлений, у мышей с предопухолевыми или умеренными опухолевыми разрастаниями эпидермиса. Как правило, при наличии обширного ракового очага в коже тучных клеток было мало.

Метастазы рака были у 7 мышей из 56, пораженных опухолями: у 3-х мышей в подмышечные или шейные лимфатические узлы, у 2-х мышей в легкие, у одной мыши в лимфатический узел и легкое и у одной мыши в лимфатический узел, легкое и почку (рис. 71, 72).

Во внутренних органах не обнаруживалось никаких особенностей по сравнению с изменениями у мышей, смазанных камерной смолой. У двух мышей был в почках найден споровик *Klossiella muris*.

Как показали результаты данной серии опытов, обесфеноленная камерная смола обладает резко выраженными канцерогенными свойствами, превосходящими по активности камерную смолу и все другие изученные нами образцы сланцепродуктов.

При вариационно-статистическом вычислении достоверности различия соотношения количества мышей, пораженных опухолями, к количеству доживших до первой опухоли мышей находим, что различие несущественное ($\chi^2=2{,}6$), но при оценке качественной стороны ясно видно, что обесфеноленная смола вызывает относительно больше злокачественных опухолей, имеющих к тому же менее дифференцированный характер. При статистическом подсчете по формуле Рейссига также отчетливо видно, что количество мышей, пораженных опухолями (E'(возрастает значительно быстрее в серии обесфеноленной смолы (рис. 13). Перед концом опыта кривая камерной смолы перекрещивается с другой кривой, достигая раньше 100%, что объясняется ранней гибелью мышей, не пораженных опухолями при воздействии камерной смолой.

Эти данные совпадают с результатами анализа на содержание 3,4-бензпирена. В камерной смоле его содержание было 0,1%, в обесфеноленной камерной смоле — 0,2%. Естественно, возникает вопрос в роли фенолов в канцерогенном действии камерной смолы. На основании наших опытов нет возможности судить об этой роли. Было высказано мнение, что фенолы в некоторой степени сдерживают канцерогенное действие. Такое предположение согласуется с данными Р. Пармантье (Parmentier, 1953) об антимитотическом действии фенолов и результатами исследований, С. Кэбота, Н. Шира и М. Шира (Cabot, Shear, Shear, 1940) о действии фенольной фракции креозотового масла из каменноугольной смолы. З. Э. Григорьев (1960) объясняет отсутствие канцерогенного действия «среднего масла» из черемховского угля тоже действием фенолов. С другой стороны, существуют данные [М. Саламан, О. Глен-

деннинг (Salaman, Glendenning, 1957); Р. Баутуэлл, Д. Бош (Boutwell, Bosch, 1959)], что фенол (карболовая кислота) способствует проявлению канцерогенного действия. Не исключена возможность, что фенолы обладают различным действием в

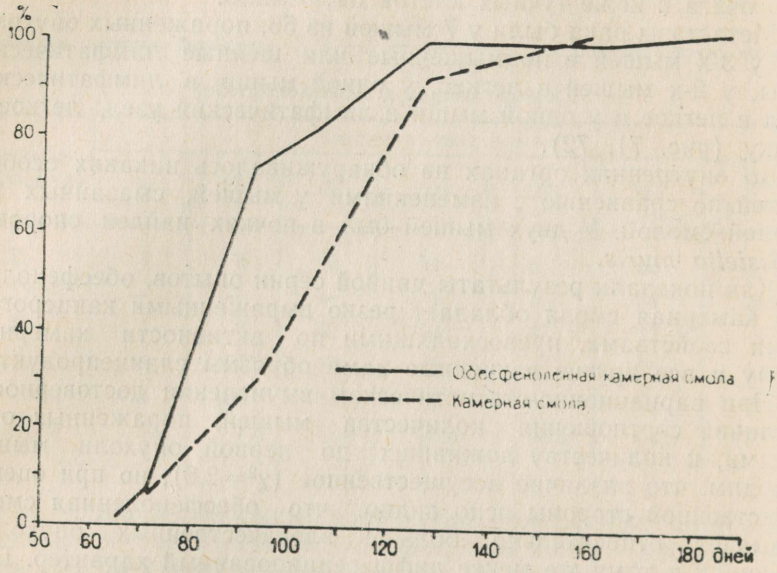


Рис. 13 — Пораженные опухолями кожи мыши, в процентах (E^t), в разные сроки опытов с камерной и обесфеноленной камерной смолами.

разных комбинациях с другими соединениями. Данные исследований Х. К. Туру свидетельствуют о том, что фенолы камерной смолы не вызывают в эпидермисе мыши изменений, характерных для опухолевой гиперплазии.

3. Канцерогенное действие различных разведений камерной смолы

Учитывая, что в товарные продукты сланцеперерабатывающей промышленности добавляется в различных соотношениях камерная смола, обладающая высокой канцерогенной активностью, в результате чего соответствующие товарные продукты становятся также канцерогенными, установление канцерогенного действия различных разведений камерной смолы представляет большое практическое значение.

Речь идет при этом не об установлении предельно допу-

стимой концентрации камерной смолы, так как по современным воззрениям для канцерогенных веществ не существует таких концентраций, на что указывают опыты Г. Друкрей (1954) с масляным желтым на крысах. Кроме того, необходимо учесть, что в последнее время (П. Котин, 1958; Ф. Кеннеуэй, 1955, и др.) обращают особое внимание на слабые канцерогенные агенты и на комбинированное действие разных канцерогенных агентов — (Э. Кеннеуэй, 1957; Л. М. Шабад, 1959; П. П. Движков, 1959, и др.).

Смешивание канцерогенных и неканцерогенных продуктов переработки топлив находит широкое применение (В. Хюпер, 1942) как одно из средств предупреждения канцерогенного действия товарных продуктов, хотя уже твердо установлено, что именно такие смеси канцерогенных шотландских сланцевых масел с нефтяными маслами были причиной многочисленных случаев рака кожи у хлопкопрядильщиков [Э. Брокбэнк (Brockbank, 1941); С. Генри, 1947, и др. см. гл. I].

Результаты экспериментов авторов, изучавших сравнительное канцерогенное действие разных разведений канцерогенных веществ в нейтральных растворителях, недостаточны для перенесения их в практику сланцеперерабатывающей промышленности.

Ч. Туорт и Г. Инг (1928) установили, например, что каменноугольная газовая смола умеренного канцерогенного действия, при разведении ее хлороформом в 10 раз, оказывала приблизительно такое же действие, как и неразведенная смола, — на 12—13-й неделе возникали первые папилломы, а на 27—29-й неделе — первые раковые опухоли. Частота последних была, однако, несколько меньше у мышей, смазанных разведенной смолой. Ч. Туорт и Дж. Туорт (1930), оценивая канцерогенную активность каменноугольной смолы коэффициентом 100, нашли для сланцевого масла соответствующее значение — 86. При разведении сланцевого масла бензолом до 1% коэффициент составлял 5, а при разведении до 0,1% — опухолей не возникало. Такие большие разведения, однако, не представляют практического интереса.

И. Хайджер (Hieger, 1929) изучал сравнительную канцерогенную активность различных разведений эфирного экстракта каменноугольной смолы и установил, что 10%-ный раствор эфирного экстракта вызывал появление первых опухолей несколько позже, чем неразведенный экстракт, но общее количество возникших опухолей и их средний латентный период были одинаковы. Время появления опухолей при смазывании 1%-ным раствором эфирного экстракта было значительно длиннее, и общее количество возникших опухолей было меньше.

У. Уоглом и Л. Хэрли (Woglom, Herly, 1929) исследовали действие 75, 50 и 25%-ного разведений высокотемпературной каменноугольной смолы из горизонтальной газовой реторты

(1000°С) по сравнению с действием неразведенной смолы. Как и в опытах И. Хайджера, мыши оставались в живых тем дольше, чем больше была разведена смола. Количество злокачественных опухолей во всех 4-х группах опыта было одинаковым, и время появления опухолей не отличалось в заметной степени.

Как видно, при содержании 10% и больше канцерогенного вещества разные разведения оказывают приблизительно одинаковое канцерогенное действие.

Нашей целью было сравнить канцерогенную активность четырех (5, 10, 15 и 20%-ных) разведений сланцевой камерной смолы в нейтральном растворителе — медицинском вазелине, учитывая, что такие концентрации камерной смолы часто встречаются в товарных сланцепродуктах, а смеси с бóльшим содержанием камерной смолы, судя по данным У. Уоглома и Л. Хэрли (1929), очевидно, не должны существенно отличаться по канцерогенной активности от действия цельной камерной смолы.

Камерная смола, применявшаяся в настоящих опытах, имела следующие показатели:

Смола взята из II блока I декантера
Удельный вес при 20°С — 1,008
Содержание влаги — 1,6%
Вязкость по Энглеру при 75°С — 1,7°
Температура вспышки — 111°С
Зольность — 0,2%
Содержание фенолов — 16,0%
Фракционный состав:

Начало кипения 185°С, до 200°С выкипал 1% (по объему), до 220° — 4%, до 300° — 35%, до 330° — 50%.

Смола разводилась чистым медицинским вазелином следующим образом:

I серия — 5% камерной смолы
II серия — 10% „ „
III серия — 15% „ „
IV серия — 20% „ „

Смола смешивалась с вазелином равномерно, но в смеси оставались видимыми небольшие черные крупинки, очевидно, механические примеси.

В опытах было использовано 420 беспородных белых мышей, разбитых соответственно четырем сериям опыта на 4 равные группы по 105 мышей в каждой (63 самца и 42 самки).

Смесь камерной смолы и вазелина наносилась мышам на кожу в межлопаточной области в количестве около 50 мг по

2 раза в неделю, всего 50 раз. Наблюдение и вскрытие мышей, а также гистологическая обработка тканевого материала проводились нами по обычной методике.

Уже в первые недели опыта у мышей можно было обнаружить изменения, свидетельствующие о местном раздражающем действии камерной смолы в примененных разведениях и выражавшиеся в облысении кожи на месте смазывания и явлениях дерматита — покраснении и шелушении. Волосяной покров сохранялся дольше всего у мышей I серии (5%-ное разведение). В дальнейшем шерсть восстанавливалась частично или полностью, в наибольшей степени также в I серии. Продолжение смазываний приводило к окончательному облысению, которое наступало раньше при смазывании более концентрированными разведениями смолы.

Общетоксическое резорбтивное действие камерной смолы выражалось в падеже мышей и уменьшении прироста веса. На вскрытии мышей отмечалось, как правило, полное отсутствие подкожной, околопочечной и внутрибрюшной жировой ткани. Продолжительность жизни мышей в разных сериях опыта была в прямой связи с концентрацией применявшейся смеси. Так, спустя 132 дня от начала опыта осталось в живых:

в	I серии	— 40,9%	мышей
во	II „	— 13,4%	„
в	III „	— 24,8%	„
в	IV „	— 1,9%	„

Ускоренный падеж мышей II серии был вызван случайными причинами. В двух клетках (по 20—22 мыши) этой серии вспыхнула инфекция (энтероколит с гепатитом), из-за чего в этих клетках мыши пали в течение нескольких дней в ранние сроки опыта. В общем же интенсивность падежа была наибольшей в IV серии, опыт в которой продолжался 143 дня, тогда как в III серии последняя мышь пала на 181-й день, во II серии — на 198-й день, а в I серии — на 238-й день.

Изученные разведения отличались также по канцерогенному действию. Первые папилломы появились у мышей I серии (5%-ное разведение) после 15 смазываний (спустя 64 дня от начала опыта), при остальных разведениях (10, 15 и 20%-ном) на 2 недели раньше — после 11—12 смазываний — спустя соответственно 50, 53 и 50 дней от начала опыта.

От концентрации разведения зависело также количество возникавших у одной мыши опухолей. Если при 5%-ном разведении спустя 71 день от начала опыта у мышей, пораженных опухолями, количество папиллом колебалось от 1 до 5, то в других сериях было от 3 до 6 (и даже до 11) опухолей у одной мыши.

Такую же зависимость от концентрации камерной смолы можно было отметить и в отношении размеров и быстроты

дальнейшего развития возникших опухолей. При более высоких концентрациях высота и диаметр папиллом были значительно большими, чем в I серии, вместе с этим при 5%-ном разведении опухоли сохраняли дольше характер нежно-розовых мягких папиллом, тогда как при разведениях в 10, 15 и 20% опухоли быстрее покрывались ороговевающим коричневым слоем, имеющим дольчатую поверхность и твердую консистенцию. По истечении 3 месяцев у нескольких мышей II, III и IV серии можно было при наружном осмотре обнаружить признаки озлокачествления опухолей, выражавшиеся в разрастании опухолевой ткани под кожей в виде валика вокруг папилломы.

В настоящих опытах бросалась в глаза необыкновенная множественность опухолей, возникавших у одной мыши. Такой множественности не отмечалось при изучении действия неразведенных сланцепродуктов. У некоторых мышей насчитывалось до 16—18 опухолей одновременно, причем по строению эти опухоли были разнообразными: нежно-розовые мягкие папилломы на широком основании или тонкой ножке, ороговевшие опухоли, опухоли с валикообразным подкожным разрастанием и т. д. (рис. 26—30).

О степени канцерогенной активности изученных разведений камерной смолы дают наиболее отчетливое представление данные о количестве мышей, пораженных опухолями в разных сериях, и о микроскопическом строении этих опухолей.

Таблица 25

Отношение количества мышей, пораженных опухолями и раком, к количеству мышей, доживших до первой опухоли, по сериям (в процентах)

Серия	Разведение камерной смолы, %	Срок появления 1-й опухоли в днях	Количество доживших до 1-й опухоли мышей	Мышей с опухолями		Мышей, пораженных раком	
				количество	%	количество	%
I	5	64	76	44	58	15	19,8
II	10	50	66	33	50	21	32
III	15	53	93	66	71	34	36,6
IV	20	50	87	42	48	17	19,5

При определении количества мышей, пораженных опухолями, и количества мышей с злокачественными опухолями по отношению к количеству мышей, доживших до первой опухоли, получаем данные, представленные в табл. 25.

Таблица показывает, что уже 5%-ное разведение камерной смолы вызывает у большой части мышей опухоли, причем удельный вес среди них мышей, пораженных раком, также значительный. В других сериях удельный вес мышей с злокачественными опухолями еще больше, и он возрастает соответственно концентрации камерной смолы. Относительно небольшое количество мышей, пораженных опухолями (в том числе раком) в IV серии, объясняется наиболее сильным токсическим действием 20%-ного разведения камерной смолы, из-за чего значительная часть мышей в этой серии пала в ранние сроки. Во II серии также имел место ранний падеж мышей (по случайной причине), из-за чего общее количество мышей, пораженных опухолями, меньше, чем в других сериях. Вариационно-статистическое вычисление (χ^2) не позволяет найти между результатами четырех серий существенных различий, если исходить из количества мышей, пораженных и не пораженных опухолями в день появления первой опухоли, так как при этом не учитывается скорость появления опухолей в динамике.

Более четкое представление о сравнительной канцерогенной активности изученных разведений дает вычисление показателя E_t по формуле Г. Рейссига (табл. 26).

Таблица 26

Значение E_t в разных сериях опытов с разведениями камерной смолы

Серия	Дни от начала опыта							
	36	67	102	132	153	184	214	238
I	0	18,9	50,9	73,1	84,3	95,7	100,0	100,0
II	0	56,8	96,9	100,0	—	—	—	—
III	0	51,8	92,7	98,5	100,0	—	—	—
IV	0	64,7	97,7	100,0	—	—	—	—

Изобразив данные табл. 26 графически (рис. 14), можно видеть, что при 5%-ном разведении количество мышей, пораженных опухолями, достигает 100% медленнее, чем при остальных разведениях, и что в канцерогенной активности 10, 15 и 20%-ных разведений нет существенных различий.

При микроскопическом исследовании тканевого материала в препаратах кожи можно было изучать у одной мыши несколько опухолей разных стадий развития. Гистологический диагноз ставился по наиболее злокачественной опухоли. Обнаруживались различные стадии опухолевых процессов, начиная от атипического очагового разрастания диффузно-гиперплазированного эпидермиса и разрастания доброкачественных

очагов эпителия под эпидермисом (рис. 40, 50, 52, 54) и кончая злокачественными опухолями различной степени дифференциации. Среди последних были отмечены также цитобластомы с веретенообразноклеточными структурами (№ 1380, 1285) и наряду с ороговевающим плоскоклеточным раком его неороговевающая разновидность (рис. 66).

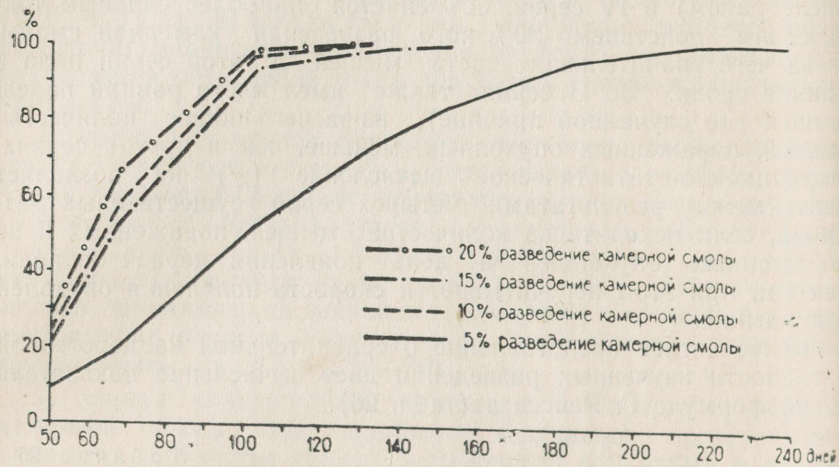


Рис. 14 — Пораженные опухолями кожи мыши в процентах (E_t) в разные сроки опытов с разведениями камерной смолы в вазелине.

У семи мышей были обнаружены метастазы рака кожи: в I серии (5%-ное разведение) у 4 мышей в лимфатических узлах, во II серии (10%-ное) у двух мышей в легких (рис. 73) и в III серии (15%-ное) у одной мыши в лимфатическом узле. 20%-ное разведение не обусловило возникновения метастазов. Метастазы встречались, как правило, у мышей, переживших 153 дня опыта (5 мес.), только у одной мыши, которую смазывали 15%-ным разведением и которая пала раньше, был метастаз в лимфатическом узле. Мыши четвертой серии (20%-ное разведение) не дожили до 5 месяцев, чем и объясняется отсутствие у них метастазов.

Во внутренних органах обнаруживались различные хронические воспалительные процессы, главным образом в легких, нередко в виде тяжелых гнойных абсцедирующих пневмоний. В печени у многих мышей были отмечены распространенные цирротические процессы, не наблюдавшиеся нами в других сериях. Не исключена возможность, что эти изменения связаны с выраженным токсическим действием изученных разведений, что может, в свою очередь, зависеть от усиленной резорбции токсических составных частей камерной смолы, разведенной в

вазелине. В почках наблюдались воспалительные и дегенеративные процессы, особенно в извитых канальцах коркового слоя, что также указывает на токсическое действие изученных разведений.

Таким образом, установлено, что все изученные концентрации камерной смолы обладают канцерогенным действием на белых мышей, причем при 5%-ном его можно считать менее выраженным, при остальных разведениях (10, 15 и 20%-ном) сильным и мало отличающимся по активности. Даже большие разведения камерной смолы оказывают, кроме того, заметное раздражающее действие на кожу белых мышей, вызывая раннюю эпиляцию и проявляя резкий общетоксический эффект, выражающийся в потере веса, утрате жировой ткани и ускоренном падеже мышей. Об этом свидетельствует в первую очередь зависимость этих изменений от концентрации камерной смолы.

Полученные результаты представляют, кроме того, интерес и с другой точки зрения. Во-первых, отмечалась необыкновенная множественность опухолей у большинства мышей, во-вторых, 10, 15 и 20%-ное разведения камерной смолы обладают по сравнению с цельной камерной смолой и даже с обесфененной камерной смолой более выраженным канцерогенным действием. Особенно это заметно, если сравнить данные значений E_t в этих сериях (рис. 13 и 14). Видно, что кривые разведений в 10, 15 и 20% поднимаются и достигают 100% быстрее, чем кривые неразведенных смол, а кривая 5%-ного разведения сначала находится несколько выше, но потом повышается медленнее.

Очевидно, следует полагать, что применявшийся нами для разведения смолы медицинский вазелин обладает ускоряющим и потенцирующим канцерогенное действие свойством. Этот вывод подтверждают данные А. Хортона, Д. Денман и Р. Троссет (Horton, Denman, Trosset, 1957), установивших, что такие парафиновые углеводороды, как нормальный додекан и додецилбензол, оказывают выраженный потенцирующий эффект на канцерогенное действие. Такой эффект отсутствовал при применении более легких парафиновых углеводородов. Сами эти потенцирующие соединения не канцерогенны, но обладают слабым раздражающим действием и имеют особенность распространяться по смазываемой поверхности кожи.

По-видимому, медицинский вазелин, содержащий еще более высокомолекулярные члены парафинового ряда, обладает таким же потенцирующим действием. Свойством распространяться по коже можно, очевидно, объяснить и необыкновенную множественность опухолей в опытах данных серий.

Для выяснения этого предположения нами был поставлен дополнительный опыт, в котором 50 мышей смазывали

15%-ным бензольным раствором камерной смолы, имевшей почти те же показатели, как и примененная в основных сериях.

В результате опыта было установлено, что 15%-ный бензольный раствор камерной смолы оказывает значительно менее выраженное канцерогенное действие, чем 15%-ное разведение камерной смолы в вазелине.

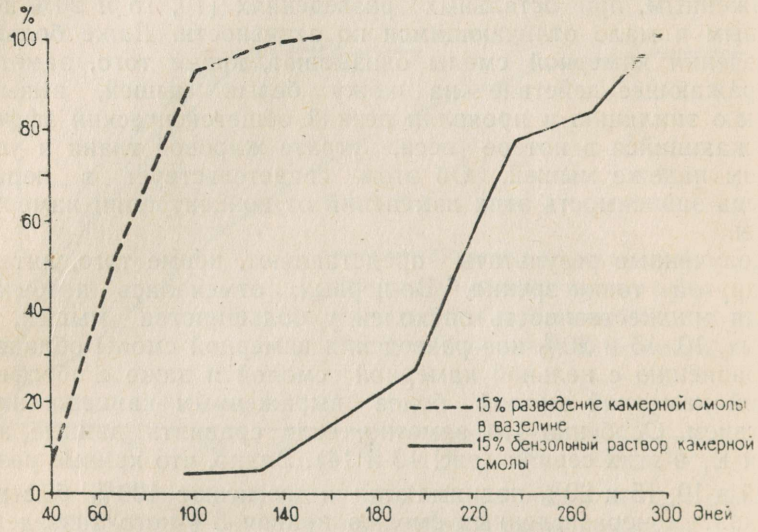


Рис. 15 — Пораженные опухолями кожи мыши в процентах (E_t) в разные сроки опытов с 15%-ными разведениями камерной смолы в вазелине и бензоле.

Первые опухоли (у двух мышей) возникли от бензольного раствора на 96-й день (от вазелиновой смеси на 53-й день). Количество мышей, пораженных опухолями (всего 10), и мышей с злокачественными опухолями (4 мыши) по отношению к количеству мышей, переживших появление первой опухоли (48), составляет соответственно 21% и 8,3%. Напомним, что при 15%-ном разведении камерной смолы в вазелине соответствующие проценты были 71 и 36,6. При сравнении величин E_t также можно видеть резкое различие (см. рис. 15). Количество возникавших у одной мыши опухолей было также значительно меньше у мышей, смазанных 15%-ным бензольным раствором камерной смолы. Из четырех случаев злокачественных опухолей у одной мыши (№ 1610) был неороговевающий рак, давший метастазы в легкие. У одной мыши была опухоль из тучных клеток и у ряда мышей — лимфоматозная инфильтрация печени. Приведенные результаты безусловно доказывают, что медицинский вазелин потенцирует канцерогенное действие различных разведений камерной смолы, вы-

зывая развитие более многочисленных опухолей у одной мыши, обусловливая более быстрое развитие опухолей у большей части животных и более злокачественный характер опухолей. Кроме того, вазелин в некоторой степени повышает и токсическое действие разведений, на что указывает ускоренный по сравнению с 15%-ным бензольным раствором падеж мышей.

4. Обсуждение результатов опытов

В вышеизложенных опытах с товарными сланцепродуктами было использовано всего 1222 подопытные мыши, из которых 830 были вскрыты и подробно изучены морфологически. Кроме того, были вскрыты 53 контрольные мыши. Гистологически изучены индуцированные разными продуктами эпителиальные опухоли кожи у 322 мышей, из которых у 148 мышей были злокачественные опухоли, из них у 20 животных с метастазами в разные органы.

А. Оценка канцерогенного действия товарных продуктов

Оценивая проведенные нами опыты с товарными сланцепродуктами, следует коснуться известной неоднородности методики опытов. В частности, в опытах с котельным топливом и со шпалопропиточным маслом не отмечался точно день появления первой опухоли, из-за чего не удается высчитать процент пораженных опухолями мышей к количеству мышей, доживших до первой опухоли, как это сделано в остальных сериях. Это объясняется тем, что упомянутые две серии опытов были нашими первыми исследованиями в этой области, и в то время (1951—1953) мы не пользовались еще достаточно подробными способами учета канцерогенного действия. Этим же обусловлено, что в опытах с котельным топливом мы смазывали мышей всего 80 раз и, смазывая в течение одного месяца мышей по 3 раза в неделю, после двухнедельного перерыва стали их смазывать 2 раза в неделю. Во всех других опытах смазывание проводилось по 2 раза в неделю без перерывов, всего 50 раз. Вероятно, это отклонение в методике обусловило некоторое различие в результатах, которое, однако, по нашему мнению, не может быть сколько-нибудь значительным. Основные выводы о канцерогенном действии этих двух продуктов безусловно не подлежат сомнению.

Результаты наших опытов с товарными продуктами не следует, однако, чрезмерно обобщать. В частности, нет основания говорить о выраженном канцерогенном действии любого образца сланцевого котельного топлива или шпалопропиточного масла, так как их состав, точнее — содержание в них

камерной смолы далеко не одинаковое, как мы это подчеркивали в начале главы. Очевидно, правильнее говорить о выраженном канцерогенном действии подобных продуктов, содержащих такие же (или близкие) количества камерной смолы, как продукты, изученные нами. С другой стороны, можно быть уверенным, что и другие товарные продукты, имеющие в составе камерную смолу и нами не изученные, например литейный крепитель, в котором Г. М. Горталум и П. П. Дикун (1958) определили 0,3% 3,4-бензпирена и значительное содержание камерной смолы, оказывают также выраженное канцерогенное действие.

Принципиальное значение имеет установленный нами в опытах с различными разведениями камерной смолы факт, что концентрации этой смолы выше 10% имеют почти одинаковое сильное канцерогенное действие. Этот вывод согласуется с данными других исследователей (Ч. Туорт и Г. Инг, 1928; И. Хайджер, 1929; У. Уоглом, Л. Хэрли, 1929), изучавшими другие продукты и показавшими, что 10%-ное и более концентрированные разведения канцерогенных смол действуют приблизительно так же, как неразведенный продукт.

Практически это означает, что добавление в любой товарный продукт сланцевой промышленности 10% и больше камерной смолы, превращает его почти в одинаковой степени в канцерогенный продукт. Об этом свидетельствует также то обстоятельство, что котельное топливо, содержащее 10—15% камерной смолы, и шпалопропиточное масло с примесью до 40% камерной смолы оказались почти в одинаковой степени канцерогенными. Выявленное нами потенцирующее действие медицинского вазелина (к которому следует вернуться особо) не изменяет в данном аспекте положения, так как потенцирующее действие проявлялось при всех разведениях в одинаковой степени. Значительный интерес представляет факт, что канцерогенная активность разведений камерной смолы не повышается линеарно — пропорционально повышению концентрации, а имеется как бы порог (около 10%), выше которого канцерогенная активность заметно не отличается. Токсическое действие (падеж мышей) было, однако, пропорциональным концентрации. Это свидетельствует о разном характере зависимости канцерогенного и токсического действия от концентрации, что на основании наших опытов не может быть объяснено и заслуживает дальнейшего углубленного исследования.

Все товарные сланцепродукты оказали выраженное общетоксическое резорбтивное и местное раздражающее действие, которое не отличается в общих чертах от аналогичного, обнаруженного в опытах с первичными продуктами. Масло-мягчитель для резиновой промышленности, который представляет собой нейтрализованную щелочью (следовательно

лишенную кислот) генераторную смолу, проявляет так же, как и генераторная смола (см. III главу, раздел 2), наиболее сильное местное действие, вызывая тяжелые язвенные процессы с хроническим течением и вторичными гнойнонекротическими изменениями. Можно предполагать, что основное значение при этом имеют фенолы (феноляты), но поскольку наше исследование не ставило своей целью уточнения вопросов токсического действия, мы не можем высказаться более определенно. Установление связи между характером и особенностями различных проявлений токсического действия сланцевых смол с отдельными их составными частями составляет предмет будущих токсикологических исследований, которые представляют, впрочем, большие затруднения, учитывая мало изученный состав сланцепродуктов и чрезвычайно сложные взаимоотношения разных комбинаций биологически активных составных частей между собой в этих продуктах. Заслуживает внимания, что довольно большие разведения сланцевой камерной смолы оказали выраженное общетоксическое и умеренное раздражающее действие на кожу мышей, причем общетоксическое действие, по-видимому, не уступает таковому цельной камерной смолы (сравнивая падеж и истощение мышей), тогда как 15%-ный бензольный раствор оказывал менее выраженное общетоксическое действие. Представляется правдоподобным, что отмеченное нами свойство смеси смолы с вазелином широко распространяться по коже, наблюдавшееся и другими авторами по отношению к высокомолекулярным углеводородам парафинового ряда (чем объясняется и необыкновенная множественность опухолей), создало условия для более массивной резорбции токсических веществ путем увеличения площади аппликации. На это указывают и цирротические процессы в печени и дегенеративные изменения в почках, более выраженные, чем в опытах с неразведенными продуктами.

Исследования канцерогенного действия эстонских товарных сланцепродуктов почти не проводились другими авторами, а продукты переработки шотландских сланцев значительно отличаются от изученных нами, поэтому трудно их сопоставлять.

Можно лишь отметить, что проведенное Л. Ф. Ларионовым (1947) исследование действия гудрона генераторной смолы, состоявшего из веществ, выкипающих выше 270°, показало отсутствие канцерогенного действия этого продукта, тогда как изученный нами остаточный битум, представляющий собой остаток перегонки при 400°С (в пересчете на атмосферное давление) генераторной (3 части) и туннельной (1 часть) смол, оказал выраженное канцерогенное действие. Очевидно, в более тяжелых фракциях смол полукоксования концентрируются канцерогенные соединения.

Особо следует затронуть результаты изучения действия типографской краски. Мы привели, кроме своих опытов, также дан-

ные гигиенических исследований, проведенных в типографиях, и результаты обследования состояния здоровья печатников, хотя это и выходило за рамки данной работы. На основании этих комплексных исследований Главная Государственная санитарная инспекция Союза ССР отменила свое решение от 31 марта 1954 года о запрещении применения указанной краски и 28 апреля 1955 разрешила ее использование при условии устранения непосредственного контакта работающих с этой краской путем выдачи средств индивидуальной защиты.

Этот пример, свидетельствующий о крайне осторожном подходе при разрешении применения продуктов переработки сланцев, указывает на большую работу, которую надлежит провести органам Государственной санитарной инспекции при решении вопросов о допустимости применения в разных отраслях народного хозяйства других товарных продуктов сланцеперерабатывающей промышленности.

В настоящее время еще нет достаточных обоснований (как гигиенических, так и профпатологических), позволяющих дать четкое определение допустимости применять те или иные товарные сланцепродукты в конкретных условиях. Для выяснения этих вопросов необходимо провести еще много дополнительных гигиенических и профпатологических исследований, исходными данными для которых могут служить результаты наших экспериментов.

Имеется, однако, полное основание требовать, чтобы ГОСТы на товарные сланцепродукты содержали бы сведения о процентном соотношении сланцепродуктов, полученных при разных температурах. Это может дать представление о канцерогенном действии товарного продукта и тем самым способствовать профилактическим мероприятиям.

Как показало изучение канцерогенного действия товарных сланцепродуктов, продукты, в которых содержится камерная смола, оказывают выраженное канцерогенное действие в экспериментах на белых мышах. Содержание камерной смолы в количестве 10% и выше обусловливает почти одинаковую степень канцерогенного действия, практически равную активности неразведенной смолы.

Установлено, что сланцевые битумы, полученные при разной технологии, оказывают различное канцерогенное действие, причем остаточный битум, не подвергнутый продуванию воздухом (окислению), является значительно более канцерогенным, чем окисленный битум.

Выявлено, что камерная смола, из которой удалены фенолы, оказывает более выраженное канцерогенное действие, чем цельная камерная смола.

В связи с этими фактами представляет большое практическое значение вопрос о влиянии различного характера обработки смол на их канцерогенное действие.

Б. О влиянии обработки сланцепродуктов на их канцерогенное действие

Стремление снизить канцерогенное действие разных продуктов термической переработки горючих ископаемых, с которыми соприкасались рабочие и которые вызвали у многих рабочих профессиональные опухоли кожи (см. гл. I), привело к многочисленным экспериментам в этом направлении, проведенным главным образом школой Ч. Туорта в конце двадцатых годов в Англии.

Было установлено, что ряд способов обработки значительно снижает канцерогенную активность смолистых продуктов, в том числе в первую очередь смазочных масел. Основными способами являются (В. Хюпер, 1942, стр. 183):

1) окисление и восстановление масел,
2) воздействие ультрафиолетовыми лучами и эманацией радия,
3) обработка серной кислотой (процесс Эделеану),
4) обработка гипохлоратом натрия,
5) смешивание с неканцерогенным маслом с целью разведения.

Из этих способов особенно широко распространена обработка серной кислотой, которая по существу оказывает окисляющее действие на составные части смолистого продукта.

Большой интерес представляют исследования, проведенные в течение ряда лет О. Л. Данецкой (1952, 1953, 1954, 1958) и доказавшие, что путем обработки сланцевой камерной смолы токами высокой частоты и ультразвуком можно добиться значительного (до 90%) снижения ее канцерогенного действия.

Если эти способы деканцерогенизации и не применимы в современных условиях полностью к первичным (сырым) сланцепродуктам по технологическим и экономическим соображениям, их принципиальное значение очень велико и, вероятно, имеются перспективы для внедрения их в практику, например для обработки какого-либо ценного, но канцерогенного товарного продукта, получаемого в ограниченных количествах. В частности, смазочные масла из эстонских сланцев, изучаемые в настоящее время химиками, если будет установлено их канцерогенное действие, должны подвергаться деканцерогенизации во избежание повторения истории с канцерогенными сланцевыми смазочными маслами в английской хлопкопрядильной промышленности (см. гл. I). Способы деканцерогенизации, разработанные О. Л. Данецкой, заслуживают дальнейшего развития и изучения как с точки зрения оценки состава и качества получаемых после деканцерогенизации продуктов, так и в направлении упрощения и удешевления самих методов обработки.

Нашими опытами доказано, что битум, подвергнутый окислению путем продувания воздухом, оказывает значительно менее

выраженное канцерогенное действие по сравнению с неокисленным битумом, который по существу является полупродуктом для изготовления продутого битума, причем исходное сырье изученного нами окисленного битума, очевидно, очень близко по своему составу к остатку перегонки смеси смол полукоксования, изученного нами под наименованием остаточного битума.

Можно утверждать, что именно продувание снижает канцерогенную активность битума. Это имеет немалое практическое значение, тем более, что в течение ряда лет среди химиков и технологов обсуждаются преимущества и недостатки сланцевых битумов, полученных разными методами (вакуумной дистилляцией и окислением). В свете наших данных следует признать нецелесообразным приведенный в схеме переработки сланцевых смол, составленной А. Аарна (1958) — (см. рис. № 3, гл. II), путь использования тяжелого остатка разгонки камерной смолы в качестве кровельного битума. Хотя нами и не производилось испытание остаточного битума из камерной смолы, можно считать его по крайней мере не менее канцерогенным, чем такой же битум из смол полукоксования сланца.

Следовательно, с целью профилактики канцерогенного действия необходимо настоятельно рекомендовать применение только окисленных битумов. Эти соображения дополняют по существу выводы о лучшем качестве сланцевого битума, получаемого путем продувания тяжелых остатков смол полукоксования при умеренных температурах, к которым пришел в результате обстоятельных исследований И. А. Уск (1959).

Канцерогенное действие каменноугольных битумов (8 образцов) изучала Л. Л. Малюгина (1955) и установила, что они обладают хотя и слабым, но несомненным канцерогенным действием на мышей $СС_{57}$ коричневые и $С_{57}$ черные. Каждый образец битумов вызвал по 2—4 (и менее) опухоли кожи, среди которых было лишь 7 случаев рака (общее количество 244 мышей на 8 образцов). В наших опытах было получено значительное количество опухолей кожи. Очевидно, имеются различия в восприимчивости к индукции опухолей кожи между мышами $СС_{57}$ и $С_{57}$ и нашими. С другой стороны, представляется вероятным, что сланцевые битумы, особенно неокисленный, обладают более сильным канцерогенным действием. К сожалению, Л. Л. Малюгина не дает указаний о технологии производства изученных ею битумов, а это имело бы первостепенное практическое значение.

В сланцеперерабатывающей промышленности применяется и будет в дальнейшем еще шире внедрено извлечение из сланцевых смол фенолов, представляющих большой интерес как сырье для химической промышленности. Как показали наши опыты, получаемая при этом обесфеноленная камерная смола обладает более выраженными канцерогенными свойствами, чем исходная смола. Хотя наши опыты и не смогли установить причины этого явления и можно лишь предположить ведущее значение конден-

трации канцерогенных соединений, практическое значение полученных данных нельзя упускать из виду. При соприкосновении с обесфеноленными смолами следует особо внимательно проводить в жизнь все профилактические мероприятия (см. гл. VIII).

Главным вопросом с точки зрения профилактики канцерогенного действия товарных сланцепродуктов является, однако, вопрос о допустимости прибавления камерной смолы в эти продукты, даже с целью снижения ее канцерогенного действия.

Из результатов наших опытов ясно, что камерную смолу не следует примешивать в товарные продукты. Пока сланцеперерабатывающая промышленность дает значительные количества этой смолы, необходимо ее перерабатывать отдельно на конечные продукты, обладающие минимальным канцерогенным действием, с соблюдением максимальных предосторожностей во избежание контакта рабочих с самой смолой или ее составными частями. При этом следует делать особый упор на комплексную автоматизацию и телемеханизацию процессов обработки. Именно при переработке камерной смолы совершенствование технологии требуется особенно настоятельно, ибо речь идет не столько об облегчении физического труда, сколько в первую очередь об охране здоровья рабочих. Предложение Ю. А. Козака, Б. И. Иванова и М. М. Васильевой (1955) об отдельной переработке камерной смолы заслуживает в свете сказанного особого внимания.

В более далекой перспективе следует, по-видимому, предусмотреть замену переработки сланца в камерных печах другими методами с тем, чтобы вообще исключить проблему канцерогенного действия камерной смолы.

В современных условиях, однако, и в течение ближайших пятилеток, пока камерная смола будет производиться и добавляться в товарные продукты, следует в максимальной степени применять весь комплекс профилактических мероприятий (см. гл. VIII).

В. О потенцирующем влиянии медицинского вазелина на канцерогенное действие камерной смолы

Результаты опытов с разведениями сланцевой камерной смолы и проверочный эксперимент с 15%-ным бензольным раствором этой же смолы позволяют сделать вывод, что медицинский вазелин ускоряет и усиливает проявления канцерогенного действия камерной смолы.

Применявшийся нами вазелин соответствовал стандартам фармакопеи и имел слегка желтоватый оттенок. При смешивании камерной смолы с вазелином применялось небольшое количество чистого вазелинового масла.

Выявленное потенцирующее действие вазелина в некоторой степени модифицировало результаты опыта, что не позволяет полностью переносить полученные данные о канцерогенной активности изученных разведений камерной смолы в вазелине на такие же разведения в других сланцепродуктах. В этом, однако, и нет необходимости, ибо сланцепродукты представляют собой настолько сложные смеси разных соединений, в том числе и парафиновых углеводородов, что смеси камерной смолы с другими продуктами могут также содержать потенцирующие канцерогенное действие соединения. Опыты с разведениями позволили сделать важный вывод о том, что все разведения выше 10% оказывают очень близкое по степени активности канцерогенное действие. Как показали наши опыты с котельным топливом и шпалопропиточным маслом, это действительно так.

Вопросы, связанные с потенцирующим, коканцерогенным, синканцерогенным или иным модифицирующим влиянием на действие канцерогенных агентов, приобретают на современном уровне знаний возрастающее значение. На человека действуют, как правило, очень сложные комбинации (в том числе и химических) факторов внешней среды, среди которых разные воздействия, создаваемые человеком искусственно, особенно в промышленных условиях, занимают доминирующее место.

Все больше накапливается данных о значении комбинированного действия канцерогенных и неканцерогенных агентов. Имеются многочисленные факты о коканцерогенном и потенцирующем действии различных веществ [И. Беренблюм, 1954; А. Бутенандт и Г. Данненберг, 1956; К. Сетала (Setälä, 1954), К. Сетала и соавт., 1958; А. Граффи и Г. Биелка (Graffi, Bielka, 1959); С. А. Абольник, 1960, и др.].

Влияние разных растворителей на активность действия канцерогенных соединений изучалось в многочисленных исследованиях, в результате которых были выявлены основные закономерности, но, как указывают Ф. Шубик и Ж. Сисэ (1956), вопрос еще далеко не ясен. На большое значение влияния растворителя при канцерогенезе обращают в последнее время особое внимание также Л. М. Шабад и П. П. Дикун (1959).

Данных о роли вазелина или вазелинового масла (жидкого парафина) очень мало. И. Хайджер (1947) приводит данные Ч. Туорта, по которым 0,05%-ный раствор 1,2,5,6-дибензантрацена вызвал опухоли у разного количества мышей в зависимости от растворителя:

раствор	в	хлороформе	вызвал	опухоли	у 44	мышей (из 100)
„	„	олеиновой кислоте	„	„	„ 35	„ „
„	„	минеральном масле	„	„	„ 11	„ „
„	„	жидком парафине	„	„	„ 1	мыши „

Г. Крэбтри (Crabtree, 1940), однако, установил, что при растворении 3,4-бензпирена (0,3%) в эфире или бензоле с прибавлением 2% вазелинового масла (жидкий парафин) папилломы у мышей возникали раньше, чем при растворении в чистом эфире или бензоле. Как видно, влияние жидкого парафина на канцерогенную активность нельзя считать окончательно выясненным.

Ф. Диккенс (Dickens, 1947), анализируя подробно влияние разных растворителей на канцерогенную активность соединений, вводимых подкожно, и указывая, что один и тот же растворитель может действовать совершенно по-разному при накожном и подкожном применении, приводит данные У. Даннинга, М. Кертиса и Ф. Баллока (1936), установивших, что парафин увеличивает частоту опухолей при введении под кожу даже небольших количеств канцерогена.

О потенцирующем действии вазелина или жидкого парафина в доступной литературе данных не удалось обнаружить, за исключением приведенных ранее данных А. Хортона, Д. Денман и Р. Троссет (1957).

Заслуживает внимание сообщение Д. Шмеля и А. Рейтера (Schmähl, Reiter, 1953) о бластомогенном действии желтого вазелина на крыс при подкожном введении, хотя известно, что у крыс очень легко возникают подкожные опухоли. С другой стороны, интересно отметить, что Г. Эйхгоф и Г. Титчак (Eichhoff, Titschak, 1958) определили в парафине, содержащем до 0,5% масел, путем флуоресцентной спектрографии содержание $1 \cdot 10^{-4}$—$1 \cdot 10^{-5}$% 3,4-бензпирена и метилхолантрена. Вряд ли такие небольшие количества этих соединений сами по себе могут оказать канцерогенное действие. В опытах с сажей (см. гл. VI), при проверке действия бензольно-вазелиновой смеси на кожу мышей, было доказано полное отсутствие какой-либо бластомогенной активности, но не исключена возможность наличия в вазелине и подобных продуктах соединений, оказывающих коканцерогенное или потенцирующее действие. Данные А. Хортона, Д. Денман и Р. Троссет (1957) доказывают, что такими соединениями являются высокомолекулярные углеводороды парафинового ряда.

Учитывая, что в сланцевых смолах также содержатся парафиновые углеводороды, не исключена возможность, что они оказывают такое же потенцирующее влияние на действие содержащихся в этих же смолах канцерогенных соединений.

Из полученных данных могут быть сделаны некоторые немаловажные выводы. Во-первых, использование вазелиновой основы для мазей, содержащих смолистые продукты, не может быть рекомендовано. Особенно это следует учесть ввиду того, что описаны случаи возникновения у человека рака кожи в связи с применением препаратов каменноугольной смолы с лечебной целью (Г. П. Ковтунович, 1927; А. Рук, Дж. Грэшэм, Р. Дэвис,

1956; Дж. Александер и К. Макроссон, 1954, и др.). Во-вторых, следует избегать мазей и смесей, в которые входит вазелин, для защиты или очистки кожи. В-третьих, необходимо учитывать возможность потенцирования канцерогенного действия при компаундировании смазочных масел, смазок и т. п., состоящих из высококипящих парафиновых нефтяных фракций и других продуктов переработки горючих ископаемых, например сланцепродуктов.

Г. Некоторые вопросы морфологии изученных опухолей

Опухоли, вызванные в наших опытах различными продуктами переработки сланца, как первичных смол, так и товарных продуктов, по своим морфологическим особенностям имеют настолько далеко идущее сходство, что нет возможности выявить какие-либо отличительные признаки, специфические для определенных сланцепродуктов. Различия, как мы видели при рассмотрении и сравнении результатов опытов, касаются главным образом частоты, латентного периода, соотношения доброкачественных и злокачественных опухолей и в некоторых случаях степени дифференциации последних.

Сравнивая морфологию изученных нами опухолей с описаниями авторов, исследовавших в опытах на мышах канцерогенное действие продуктов переработки других горючих ископаемых (каменного угля, шотландских сланцев, нефти), можно также убедиться в полном сходстве как макроскопических, так и микроскопических изменений, возникающих у подопытных животных.

Ч. Туорт и Дж. Туорт (1930) приводят описание морфологии опухолей у 4000 беспородных лабораторных мышей (из общего количества 29 000 животных), которые подвергались воздействию продуктов переработки каменного угля, шотландского сланца и нефти. Д. Сандерлэнд, У. Смит и К. Сугиура (1951) описывают развитие и морфологию опухолей у 699 беспородных белых мышей (всего в опыте было 2700 мышей), подвергавшихся воздействию различных масел и их фракций, полученных при крекинге американской нефти. В опытах, проведенных с менее многочисленными животными вслед за первыми экспериментами К. Ямагива и К. Ичикава (1917) на кроликах и Х. Цуцуй (1918) на белых мышах, изучалось действие разных образцов каменноугольной смолы (Г. Деельман, 1921; Б. Блох и В. Дрейфусс, 1921; В. Дрейфусс и Б. Блох, 1922; Н. А. Кроткина, 1923; Б. Липшютц, 1923; Г. Дедерлейн, 1926, и др.), продуктов переработки шотландских сланцев (А. Лейч, 1922, 1923) также на беспородных лабораторных мышей. Многочисленные подробные данные о морфологии индуцированных разными канцерогенными веществами опухолей кожи у мышей приводят также

Л. М. Шабад (1947), Г. Домагк (1956) и другие авторы, обобщая результаты многолетних исследований в этой области.

В этих и многих других работах описывается морфология опухолевых процессов у мышей, которые во всех деталях полностью соответствуют описанным нами морфологическим изменениям у мышей, смазанных эстонскими сланцепродуктами.

Наши опыты, так же, как и подавляющее большинство исследований, целью которых являлось установить канцерогенное действие продуктов переработки горючих ископаемых, проводились с беспородными лабораторными мышами, что позволяет сравнивать результаты, полученные в предыдущих исследованиях с нашими.

Основным выводом при сопоставлении данных о канцерогенном действии разных продуктов является возможность переноса результатов эксперимента на человека, исходя из твердо установленных фактов о возникновении профессиональных опухолей у рабочих от тех же продуктов, которые вызывают типичные кожные опухоли у мышей. Это касается в первую очередь каменноугольных смол и шотландских сланцевых масел, а также некоторых минеральных масел (см. гл. 1). Несомненно, что и продукты переработки эстонского сланца могут вызвать у человека профессиональные опухоли, так как экспериментальные данные во всех подробностях сопоставимы с результатами опытов с каменноугольными смолами и шотландскими сланцепродуктами.

Изучение морфологии опухолей кожи наших мышей позволяет затронуть и некоторые общие вопросы патогенеза опухолей.

При наблюдении опухолей кожи закономерно отмечалась постепенность их развития, выражающаяся в последовательном прохождении определенных стадий. На облысевшей коже возникало вначале небольшое нежно-розовое бородавчатое возвышение, которое постепенно увеличивалось в размерах и приобретало форму папилломы с дольчатой поверхностью. Ножка такой папилломы оставалась в течение некоторого времени тонкой, в дальнейшем основание папилломы расширялось, и папиллома подвергалась ороговению. Часть папиллом начинала разрастаться в виде бородавок с широким основанием, не имея тонкой ножки. Рост папиллом происходил обычно медленно и при макроскопическом изучении в течение длительного времени не обнаруживалось признаков злокачественного роста. Иногда папилломы сохраняли доброкачественный характер до смерти животного. При малигнизации папиллом обычно в каком-либо одном участке основания папилломы под кожей начинала быстро разрастаться опухолевая ткань, приподнимая кожу в виде валика. В дальнейшем центральная часть опухоли, выступающая над кожей обычно в виде сильно ороговевшего папилломатозного образования, подвергалась распаду, в результате чего воз-

никали характерные раковые язвы с приподнятыми валикообразными подрытыми краями. Как и другие авторы (Д. Сандерлэнд и соавторы и др.), мы отмечали обычно малигнизацию папилломатозных опухолей, имеющих широкое основание. При микроскопическом изучении тканевого материала можно было видеть все стадии развития папилломатозных опухолей и их переход в злокачественные опухоли (рис. 50—55), причем, как уже отмечалось, нередко обнаруживались очаги начальных стадий развития плоскоклеточного рака в ножке папилломы. Кроме того, при микроскопическом исследовании нередко обнаруживались разрастания эпидермиса в глубь кожи без наличия доброкачественной опухоли, выдающейся над поверхностью кожи. Эпидермис в таких случаях был, как правило, равномерно гиперпластическим, а в одном или нескольких участках отмечались очаги особенно выраженной гиперплазии (рис. 40), в пределах которых клетки имели неравномерное строение и величину, а ядра окрашивались с разной интенсивностью (рис. 36—39). Все эти изменения укладываются в схему, приводимую Л. М. Шабадом (1956, 1959) и рассматриваемую нами в VII главе, и доказывают, что опухоли развиваются постепенно, проходя ряд последовательных стадий.

В ряде случаев нами было отмечено, что первоначально возникшие доброкачественные опухоли в дальнейшем не обнаруживались. В некоторых случаях можно было считать причиной этого травму. У таких мышей на коже отмечались небольшие свежие язвочки или ссадины, покрывающиеся корочкой и заживающие в дальнейшем. Не исключена возможность, что у этих мышей и происходило в последующем опухолевое разрастание эпидермиса в глубь кожи. Специального изучения этого вопроса не было предпринято. Вне всякого сомнения, однако, что в ряде случаев папилломы не отторгались в результате травмы, а подвергались обратному развитию. У некоторых мышей можно было, в частности, видеть, как папилломы уменьшались в размерах как бы ссыхаясь и в конце концов пропадали. Такие явления отмечены уже в ранних исследованиях (Б. Липшютц, 1923, и др.) и подробно описаны у ряда авторов (Д. Сандерлэнд и соавторы, 1951; Ф. Шубик, Р. Базерга, А. Ритчи, 1953; Л. М. Шабад, 1947, и др.). Эти данные свидетельствуют об обратимости опухолевого процесса и имеют определенное общетеоретическое значение (см. гл. VII).

Подробнее следует остановиться на вопросе о морфологии наблюдавшихся нами веретенообразноклеточных опухолей. Такие опухоли описаны многими авторами, наносившими на кожу мышей канцерогенные продукты. Уже Х. Цуцуй (1918), первым применивший в подобных опытах мышей, описывает среди 17 мышей, смазанных каменноугольной смолой, у которых развились злокачественные опухоли, одну мышь с веретенообразноклеточной саркомой. А. Лейч (1922), изучая канцерогенное действие

шотландских сланцепродуктов, обнаружил у двух мышей веретенообразноклеточные злокачественные опухоли, которые, по его мнению и заключению других патологов, изучивших его препараты, несомненно являются саркомами. Причиной возникновения таких опухолей является, по мнению А. Лейча, воздействие проникшего в кожу канцерогенного вещества на соединительнотканные клетки. Б. Липшютц (1923) также описывает два случая развития веретенообразноклеточной саркомы у мышей, смазанных каменноугольной смолой. Развитие сарком у мышей отмечали также авторы первых подобных исследований, проведенных в Европе [Г. Дельман (1921), И. Фибигер и Ф. Банг (1921) и др.].

Другие исследователи считают веретенообразноклеточные опухоли не саркомами, а резко атипичными эпителиальными опухолями (Ч. Туорт и Дж. Туорт, 1930; Д. Сандерлэнд, У. Смит, К. Сугиура, 1951, и др.).

Л. М. Шабад (1947, стр. 215—218), обобщая результаты многочисленных экспериментов, главным образом с синтетическими канцерогенными веществами, отмечает, что наряду с типичным ороговевающим плоскоклеточным раком можно было наблюдать веретенообразноклеточные опухоли трех видов: 1) саркомоподобные раки, состоящие из тяжей веретенообразных клеток и полиморфных клеток, но в которых на серийных срезах можно было обнаружить участки ороговения и образования, напоминающие раковые жемчужины, которые, как правило, давали метастазы, имеющие характер ороговевающего плоскоклеточного рака, и в которых можно было отметить непосредственное начало саркомоподобной опухолевой ткани от плоского эпителия кожи; 2) редко встречались настолько дедифференцированные опухоли, что приходилось ограничиваться диагнозом злокачественной цитобластомы; 3) в некоторых случаях возникали истинные веретенообразноклеточные саркомы в глубине кожи, которые вторично прорастали в направлении к эпителию, имевшие типичную морфологию и лишенные первичной связи с эпителием. Возникновение таких типичных сарком Л. М. Шабад объясняет так же, как А. Лейч, попаданием канцерогенного вещества под кожу.

Л. М. Шабад и П. П. Дикун (1959, стр. 107, рис. 19) приводят случай веретенообразноклеточной саркомы, возникшей на месте смазывания кожи канцерогенной смолой вследствие вероятного попадания этой смолы в подкожную ткань.

Учитывая разноречивые точки зрения на генез и терминологию веретенообразноклеточных опухолей, возникающих при смазывании кожи канцерогенными веществами, представляется целесообразным коснуться несколько подробнее этого вопроса.

Общепринятым является положение, что саркомы возникают при малигнизации соединительной ткани. [М. Борст, (Borst, 1902) и др.]. А. И. Абрикосов и А. И. Струков (1953) называют

саркомами опухоли, состоящие из недифференцированной соединительной ткани и характеризующиеся злокачественным ростом. Как наименее зрелые формы приводятся круглоклеточные и полиморфноклеточные саркомы, далее веретенообразноклеточные саркомы, а несколько более дифференцированными считаются фибросаркомы и некоторые другие виды сарком — альвеолярные саркомы, миксо-, хондро-, остео-, миосаркомы и др. Р. Уиллис (1953) называет саркомой злокачественную опухоль, возникшую из любой мезодермальной неэпителиальной ткани, подчеркивая, что только в том случае, когда имеется определимая степень дифференциации, позволяющая уточнить происхождение опухоли (фибро-, остео-, лейомиосаркома и др.), можно при микроскопическом исследовании поставить диагноз саркомы. Совершенно анапластическую саркому невозможно, однако, отличить от любой анапластической опухоли, даже эпителиальной. В таких случаях, как указывает Р. Уиллис, опытный патолог удовлетворяется диагнозом: «недифференцированная злокачественная опухоль неопределенного происхождения». Н. Г. Хлопин (1947) и М. Ф. Глазунов (1947), рассматривая общие вопросы гистогенеза опухолей, подчеркивают, что ряд опухолей, носящих необоснованно название сарком, не происходит из мезенхимы, а из мышц, клеток оболочек нервов (шванновских клеток) и в некоторых случаях из эпителия, имея такую степень дедифференциации, что невозможно установить их тканевую принадлежность. Такие опухоли правильнее называть согласно предложению Б. Фишер-Вазелса цитобластомами.

М. Ф. Глазунов (1947, стр. 135) отмечает, что веретенообразноклеточные саркомы кожи могут происходить, кроме фибробластов, и из немезенхимных элементов — клеток оболочек нервов, гладких мышц и клеток родимых пятен. В органах, построенных из эпителия, последний может также давать начало опухоли с саркоматозным строением. Подчеркивая, что окончательное выяснение гистогенеза сарком является делом будущего, М. Ф. Глазунов (1947, стр. 137) указывает среди других направлений в изучении этого вопроса также исследование экспериментальных сарком с целью выяснения их тканевой природы, что, к сожалению, не проводится, несмотря на богатый материал, имеющийся в экспериментальных лабораториях.

Как видно, имеется еще много неясностей и противоречий как в названиях, так и в понимании происхождения веретенообразноклеточных опухолей. Название «саркома», подразумевающее мезенхимальную природу опухоли, применяется сплошь и рядом в таких случаях, когда происхождение опухоли далеко не ясно.

Имея в своем распоряжении ряд гистологических препаратов веретенообразноклеточных опухолей белой мыши, возникших при смазывании кожи некоторыми сланцепродуктами, мы сочли целесообразным проанализировать их с целью выяснения

(насколько это возможно на основании гистологического изучения) главным образом двух вопросов: 1) можно ли наблюдавшиеся нами веретенообразноклеточные опухоли считать идентичными с опухолями, называемыми обычно веретенообразноклеточными саркомами и 2) каково тканевое происхождение этих опухолей. Рассмотрим морфологию опухолей 13 мышей, подразделив их на 3 группы соответственно строению первичного опухолевого очага (табл. 27).

В первую группу входят мыши (№ 1—4), у которых опухоли состояли на всем протяжении из веретенообразных клеток, причем не обнаруживалось переходов между этими недифференцированными клетками и структурами, характерными для какой-либо определенной ткани.

Во вторую группу входят мыши (№ 5—7) с опухолями, которые на преобладающем протяжении (около 95% площади среза) имели такую же структуру, но содержали небольшие участки, характеризующие или напоминающие плоскоклеточный рак.

В третью группу входят мыши (№ 8—13), опухоли которых в основной массе имели такое же веретенообразноклеточное строение, но содержали более обширные участки плоскоклеточного рака, клетки которых постепенно переходили в веретенообразные клетки.

Опухоли мышей первой группы имели однообразное строение, полностью соответствующее классическим описаниям так называемой веретенообразноклеточной саркомы, и лишь в незначительной мере отличались по степени полиморфизма клеток.

У мыши № 1 (№ 839) под кожей располагалась обширная опухоль, покрытая местами умеренно гиперпластическим эпидермисом, но нигде не соединяющаяся с плоскоклеточным эпителием. Веретенообразные клетки имеют продолговатое или овальное ядро, содержащее неравномерной величины хроматиновые зерна. Очертания тела клеток едва намечаются. Клетки располагаются параллельно в виде пучков, в результате чего местами видны округлые поперечные или овальные косые срезы ядер. Многие ядра гиперхроматичны, крупнее других, обнаруживается много атипических митозов. Между клетками на периферии опухолевого очага имеются фуксинофильные волокна, отсутствующие в центральной части опухоли, множество больших сосудов с тонкими стенками, состоящими наподобие капилляров из одного слоя клеток. Опухоль растет инфильтративно, проникая отдельными клетками в окружающую ткань.

Метастазы опухоли имеются в сердечной мышце и в легких. В стенку предсердия врастает со стороны эпикарда несколько метастатических очагов, причем клетки несколько более полиморфны, чем в первичном очаге. В центральной части метастаза клетки более веретенообразны. В легких обширные метастазы,

Таблица 27

Сводные данные о веретенообразноклеточных опухолях

Группа	№ п/п	Текущий номер мышей	Лаборат. номер мышей	Строение первичного очага	Строение метастазов	Аргентофильные волокна	Канцерогенное вещество	Примечание
1	2	3	4	5	6	7	8	9
I	1	839	127	Целиком веретенообразноклеточный	Веретенообразноклеточные в сердце и легком	—	Котельное топливо	
	2	850	139	»	—	—	»	
	3	1168	539	»	—	Между отдельными клетками	Обесфеноленная камерная смола	Рис. 86, 87
	4	1285	1477	»	—	—		
II	5	840	128	Веретенообразноклеточный с маленьким плоскоклеточным участком	Полиморфноклеточные с плоскоклеточным характером в лимфоузле	—	Котельное топливо	Рис. 85
	6	851	140	» (в другом участке первичной опухоли только веретенообразноклеточный)	Веретенообразноклеточные в легких, лимфоузле, почке, сердце, печени, селезенке	—	»	Рис. 24, 79—84
	7	1380	1425	Веретенообразноклеточный с маленьким плоскоклеточным участком	—	—	10%-ное разведение камерной смолы	3 первичные опухоли
III	8	153	143	Веретенообразноклеточный с переходом в плоскоклеточный	—	—	Котельное топливо	Правильнее назвать саркомоподобным раком

1	2	3	4	5	6	7	8	9
	9	854	144	»	—	—	»	
III	10	63	530	»	—	Между отдельными клетками	Камерная смола	
	11	79	582	»	—	—	»	
	12	1186	592	»	—	Между отдельными клетками	Обесфеноленная камерная смола	Рис. 90
	13	1187	593	»	—	»	»	

в которых веретенообразные клетки ориентированы вокруг или вдоль крупных сосудов или бронхов. Местами опухолевая ткань проросла стенку сосуда и распространяется внутри сосуда. Множество метастатических очагов находится в паренхиме легких. Проникшие в альвеолы опухолевые клетки имеют вначале более полиморфный вид, что заметно в маленьких очажках и по периферии крупных очагов; в центре последних ткань состоит из типичных веретенообразных клеток, расположенных пучками или образующих завихрения.

У мыши № 2 (№ 850) веретенообразные клетки имеют несколько более полиморфное строение, у мыши № 3 (№ 1168) клетки, имеющие типичное веретенообразное строение (рис. 86), окружены, как показало серебрение, аргентофильными волокнами (рис. 87). У мыши № 4 (№ 1285) небольшая опухоль с распадом состояла из типичных веретенообразных клеток.

Во II группе, как упомянуто выше, опухоли имели такое же строение, как в предыдущей группе, лишь при внимательных поисках удавалось обнаружить незначительных размеров участки, напоминающие в большей или меньшей степени строение плоскоклеточного рака.

У мыши № 5 (№ 840) опухоль была совершенно идентична с опухолью у мыши № 1 или 2, местами можно было отметить заметный полиморфизм веретенообразных клеток, неправильной формы ядра и многочисленные атипические митозы. Небольшой участок опухолевой ткани состоит из характерных для плоскоклеточного рака клеток эпителиального характера, которые постепенно переходят в индифферентные веретенообразные клетки. Метастаз опухоли в лимфатическом узле по периферии состоит из неопределенных полиморфных клеток, которые в центре очага образуют тубулярные комплексы, симулируя железистые образования (рис. 85). При внимательном просмотре в этих образованиях можно было обнаружить единичные клетки с тен-

денцией к ороговению. По-видимому, такой метастаз состоит из атипических плоскоклеточных структур.

У мыши № 6 (№ 851) основная масса опухоли (рис. 79) состоит также из веретенообразных клеток, как и у мышей I группы, отличаясь некоторым полиморфизмом клеток, большими тонкостенными сосудами и т. д. В одном месте обнаруживается небольшой очажок со структурой плоскоклеточного рака, в центре которого имеется концентрического строения образование, напоминающее раковую жемчужину.

Примечательны метастазы этой опухоли (рис. 80—84). В легких метастазы точно такие же, как у мыши № 1. На легочной плевре имеются плоские чечевицеобразной формы очаги метастазов, в которых клетки ориентированы параллельно поверхности легких. Из таких же веретенообразных клеток состоят метастазы в печени, в лимфатическом узле, в селезенке, в почке и в сердечной мышце.

Следует отметить, что в другом срезе первичной опухоли этой мыши имелась без исключения веретенообразноклеточная ткань, без признаков перехода в плоскоклеточные структуры.

Мышь № 7 (№ 1380) имела одновременно 3 первичные опухоли, из которых одна имела строение обыкновенного ороговевающего рака, другая представляла собой менее дифференцированную опухоль с характером неороговевающего рака, а третья, самая большая опухоль, состояла из веретенообразных клеток и содержала незначительных размеров очажок плоскоклеточного строения.

У мышей III группы опухоли состояли преимущественно из веретенообразных клеток, которые местами постепенно переходили в клетки, в большей или меньшей степени характерные для плоскоклеточного рака (рис. 90). Следует подчеркнуть полную идентичность строения и инфильтративного характера роста (единичными клетками) веретенообразных клеток в опухолях данной группы и в опухолях первой группы, состоявших только из веретенообразных клеток. При импрегнации серебром между клетками были также обнаружены аргентофильные волокна.

Сравнивая морфологию вышеописанных опухолей между собой, можно утверждать, что веретенообразноклеточные структуры имели совершенно одинаковое строение, несмотря на то, можно ли было обнаружить постепенный переход в плоскоклеточные участки или нет. Гистологически эти веретенообразноклеточные опухоли полностью соответствуют описаниям веретенообразноклеточных сарком. Серебрение выявило наличие аргентофильных волокон между веретенообразными клетками. Все это могло бы дать основание называть такие опухоли саркомами. М. Ф. Глазунов (1947) подчеркивает, однако, что наличие аргентофильных волокон еще не доказывает их происхождение от опухолевых клеток. Волокна могут быть также продуктом фибробластов стромы или, как показывают новейшие иссле-

дования, они могут образовываться шванновскими клетками и тем самым не являться доказательством мезенхимальной природы опухоли.

Существенным доказательством идентичности опухолей первой и второй группы является неповторимо характерное и совершенно одинаковое строение веретенообразноклеточных метастазов опухоли, целиком состоящей из веретенообразных клеток (мышь № 1), и опухоли, содержащей плоскоклеточный очажок (мышь № 6).

Строение этих метастазов свидетельствует еще о том, что в данных случаях нет оснований говорить о саркомоподобном раке, как это делает Л. М. Шабад (1947), указывая, что во всех случаях метастазы такого рака имели строение типичного плоскоклеточного рака.

Д. Сандерлэнд, У. Смит и К. Сугиура (1951) также указывают, что метастазы 4-х опухолей с веретенообразноклеточной «метаплазией» имели, за исключением одного случая, строение типичного плоскоклеточного рака. Метастазы в наших случаях имели совершенно иной характер роста и морфологию, не напоминая ничем метастазы эпителиальных опухолей, которые были нами подробно изучены у 48 мышей в наших опытах.

По всем признакам следует считать, что описанные веретенообразноклеточные опухоли имеют одинаковый характер. С другой стороны, не вызывает сомнения, что по крайней мере часть из них имеет непосредственную связь с плоским эпителием и происходит из него.

Очевидно, в наших случаях нет также оснований говорить об истинных смешанных опухолях, которые по Г. Гамперлу (Hamperl, 1956) чрезвычайно редки и могут представлять собой коллизионные опухоли (два отдельных опухолевых очага прорастают друг в друга), комбинационные опухоли (из общего опухолевого зачатка развивается смешанная опухоль) или композиционные опухоли (паренхима и строма малигнизируются).

Наиболее веским доказательством эпителиального происхождения наших веретенообразноклеточных опухолей являются убедительные картины перехода раковых клеток в индифферентные веретенообразные клетки. Как указывает Н. Г. Хлопин (1947, стр. 96), «тканевую природу (цитобластом), а вместе с тем и их гистогенез возможно бывает определить лишь предположительно, если знать место их первичного возникновения, и более точно, если удается, как это бывает в некоторых случаях, проследить постепенную атипизацию первоначально достаточно характерной опухолевой структуры».

На основании морфологической картины наших веретенообразноклеточных опухолей, содержащих характерные участки плоскоклеточного рака, эти опухоли можно с полным правом называть резко атипическими раками, как это и делает ряд авторов. Нам представляется, однако, правильнее присоединиться

к Н. Г. Хлопину (1947) и М. Ф. Глазунову (1947) и называть наши веретенообразноклеточные опухоли по Б. Фишер-Вазельсу цитобластомами, во-первых, из-за весьма характерного строения большинства наших опухолей, особенно метастазов этих опухолей, во-вторых, ввиду того, что при исследовании небольших участков подобных опухолей (например при биопсии или при исследовании клинического операционного материала) можно не обнаружить перехода в плоскоклеточный очажок, в результате чего может быть поставлен дезориентирующий диагноз «саркома». Такой диагноз, создавая ложное представление о мезенхимальной природе опухоли, может вызвать и неправильные лечебные действия. С другой стороны, диагноз «цитобластома», не уточняя гистогенеза, который чрезвычайно важен с теоретической точки зрения, указывает на очень низкую степень дифференциации, подчеркивая биологические особенности таких опухолей, выражающиеся в крайней злокачественности, быстром росте и распаде, в свойстве давать обширные метастазы и т. д. Для практических целей, для назначения лечения, диагноз «цитобластома» в таких случаях, несомненно, правильнее.

Естественно, нет оснований применять название цитобластомы в тех случаях, когда можно определить тканевую природу саркоматозной опухоли (фибросаркома, миосаркома и т. д.) или рака. Распространенные же (в руководствах и учебниках) названия «полиморфно-, кругло- и веретенообразноклеточная саркома» не следует применять, заменив «саркому» «цитобластомой». Известно, что в биопсийной и прозекторской практике дифференциальная диагностика саркомы и рака представляет нередко большие затруднения [Л. Андервуд, Г. Монтгомери и А. Бродерс (Underwood, Montgomery, Broders, 1951); М. Уилок (Wheelock, 1958) и др.], поэтому следует особо добиваться уточнения существующих критериев.

Из других вопросов морфологии следует кратко коснуться вопроса о метастазировании изученных нами опухолей. Метастазы индуцированных опухолей кожи отмечены почти всеми авторами, изучавшими действие разных канцерогенных веществ на кожу мышей. Одни из первых исследователей канцерогенного действия каменноугольной смолы В. Дрейфусс и Б. Блох (1922) указывают, что при нанесении нейтральной фракции с высокой температурой кипения на кожу мышей у 100% животных возникали раковые опухоли и у 80% из них были отмечены метастазы в лимфатические узлы (25%), а в 75% случаев в легкие и одновременно в легкие и лимфатические узлы.

Г. Гулдберг (Guldberg, 1927) также описывает метастазы у 6 мышей из 17, пораженных раком после смазывания каменноугольной смолой. У 3 мышей метастазы были в лимфатических узлах, у 1 мыши в легком, у 2 мышей в легких и лимфатических узлах. Дж. Туорт и Ч. Туорт (1932), рассматривая материал 60 000 мышей, использованных в опытах с канцерогенными мас-

лами и смолами, указывают, что обычно наблюдаются метастазы в лимфатические узлы или легкие. Ими были обнаружены также метастазы в почке (в одном случае) и в щитовидной железе. Количество мышей с метастазами не приводится.

Д. Сандерлэнд и соавторы (1951), описывая вызванные нефтепродуктами опухоли у 699 мышей, отметили метастазы у 18 животных. У других исследователей изучивших менее многочисленный материал, количество мышей с метастазами было меньше. В наших опытах с продуктами переработки эстонского сланца мы обнаружили метастазы у 28 мышей (III и IV главы), не считая 14 мышей с метастазами в опытах, описываемых в V главе, — при смазывании хроматографическими фракциями камерной смолы, и 9 мышей с метастазами, описываемых в VI главе, — смазанных бензольным экстрактом сланцевой сажи.

В доступной литературе мы не нашли описания столь распространенного метастазирования, как у нашей мыши № 851, — в легкие, лимфатический узел, селезенку, печень, сердечную мышцу и почку. У другой мыши, смазанной обесфеноленной камерной смолой (мышь № 1188), было одновременное метастазирование в лимфатический узел, в легкое и почку (рис. 71, 72). Нередко отмечалось двойное метастазирование (в легкие и лимфатические узлы).

Только Д. Сандерлэнд и соавторы (1951) упоминают, что у одной мыши были метастазы плоскоклеточного рака в легких, подмышечных лимфатических узлах, печени и селезенке (у 11 мышей метастазы были только в лимфатических узлах и у 6 мышей — в легких).

Необыкновенно обширное метастазирование у нашей мыши можно объяснить чрезвычайно злокачественным течением цитобластомы. Подобное метастазирование описывает, по доступным данным, только Т. Симода (Shimoda, 1927) у одного кролика, ухо которого смазывали дегтем, полученным при перегонке рисовых отрубей. Первичная опухоль имела характер рака, совместно, с которым стала развиваться саркоматозная ткань. Метастазы были обнаружены в подчелюстных и ушных лимфатических узлах, в легких, почке, печени и сердце и имели саркоматозный характер. Автор, отмечая, что в первичном очаге участки рака и саркомы не связаны между собой, не считает возможным превращение раковых клеток в саркоматозные, а предполагает отдельное возникновение обоих видов опухоли. Д. Сандерлэнд и соавторы (1951) описывают первую злокачественную экспериментальную опухоль, вызванную американскими сланцевыми маслами, которая оказалась веретенообразноклеточной опухолью, а А. Лейч (1922) получил первые злокачественные опухоли от воздействия шотландских сланцевых масел, из которых две он назвал веретенообразноклеточными саркомами. Метастазов эти опухоли, однако, не дали. Несмотря на эти данные, возникновение веретенообразноклеточных опухолей не следует рассматри-

вать как специфику сланцепродуктов, так как ряд авторов (Х. Цуцуй, 1918; И. Фибигер, Ф. Банг, 1921; Г. Дедерлейн, 1926; Л. М. Шабад, 1947; Д. Сандерлэнд и соавторы и др.) получил такие опухоли от воздействия других смолистых продуктов, но, как мы увидим в V главе, фракции камерной смолы вызвали только в одном случае веретенообразноклеточную опухоль, а чистый 3,4-бензпирен — ни разу. Не исключена возможность, что причиной возникновения цитобластом являются какие-то соединения, кроме 3,4-бензпирена, или комбинации нескольких соединений.

Кратко коснемся еще морфологических изменений в собственно коже мышей, сопровождающих развитие эпителиальных опухолей. Систематически наблюдалась реакция со стороны субэпидермальной соединительной ткани, выражающаяся в огрубении коллагеновых волокон с последующим развитием склероза (рис. 35, 113) и скоплении клеточных элементов в области предопухолевых или начальных опухолевых образований. Наибольший интерес представляют тучные клетки, которые в последнее время подвергаются детальному изучению из-за их своеобразных биохимических свойств. Тучные клетки имеют отношение к продукции гепарина и гиалуроновой кислоты, их зерна содержат также фосфатазу, оксидазу и рибонуклеиновую кислоту (А. И. Яковлева, 1955, и др.). У. Крэмер и У. Симпсон (Cramer, Simpson, 1944) считают скопления тучных клеток при эпидермальном канцерогенезе проявлением защитной реакции организма, наступающей при опухолевой гиперплазии эпидермиса. Они указывают, что увеличение количества тучных клеток является параллельным степени нераковой гиперплазии эпителия и что в случаях очень быстрого развития рака отмечалось малое количество тучных клеток. Эти авторы установили также, что тучноклеточная реакция прекращается до начала озлокачествления и не является результатом последнего и что у мышей, резистентных против развития опухолей, тучноклеточная реакция хорошо выражена. В. Кениг (Koenig, 1955) проводил опыты на крысах, вызывая у них под кожей опухоли бензпиреном, и наблюдал при этом, что количество митозов в опухоли и количество тучных клеток обратно пропорциональны. По мнению автора, гепарин, содержащийся в тучных клетках, оказывает сдерживающее влияние на размножение опухолевых клеток. В. Фишер и И. Кюль (1958) также указывают, что при нанесении на кожу канцерогенных веществ часто отмечается обильное опухолевидное скопление тучных клеток, которым из-за их цитохимических особенностей приписывают противоопухолевую функцию.

В наших опытах мы наблюдали многочисленные тучные клетки в собственно коже мышей именно в тех случаях, когда в эпидермисе отмечались явления неравномерной очаговой гиперплазии или обнаруживались начальные стадии развития рака (рис. 36, 114). В далеко зашедших случаях злокачественных опу-

холей тучных клеток было значительно меньше и они почти полностью отсутствовали при наличии обширных гнойно-некротических язв.

Возможно, что опухоли начинали разрастаться особенно бурно, когда защитные силы организма ослабевали, на что указывала немногочисленность тучных клеток. С другой стороны, не исключена возможность, что атипичные разрастания эпидермиса до тех пор не переходили в активно растущие опухоли, пока соединительная ткань оказывала сопротивление, что наряду с другими защитными процессами выражалось и в скоплении тучных клеток. Возможно, что биохимическая активность этих клеток направлена непосредственно против опухолевых сдвигов в биохимизме эпителиальных клеток или влияет на другие соединительнотканные элементы, мобилизуя их на защиту против опухоли.

Эти предположения не могут быть выяснены на основании наших опытов, но заслуживают внимания и дальнейшей специальной проверки.

Что касается склеротических изменений в собственно коже, то мы видели более выраженный склероз при воздействии смол, оказывавших менее выраженное канцерогенное действие (генераторная, туннельная смола, смола установки с твердым теплоносителем, битумы), тогда как в опытах с камерной смолой и ее разведениями склероз был менее выражен. Этих наблюдений недостаточно, чтобы приписать склерозу субэпидермальной соединительной ткани противоопухолевое влияние. Можно также полагать, что некоторые соединения, входящие в состав сланцевых смол, вызывают склероз. Например, известно, что фенол является склерозирующим агентом, хотя в опытах М. Саламана и О. Гленденнинга (1957) фенол способствовал развитию рака. Р. Баутуэлл и Д. Бош (1959) также установили, что фенол и более 50 родственных соединений способствуют канцерогенному действию 9,10-диметил-1,2-бензантрацена, и подчеркивают значение этого факта в практике, учитывая многочисленные продукты переработки горючих ископаемых, содержащих фенолы. Наоборот, З. Э. Григорьев (1960), изучая канцерогенное действие «среднего масла» из черемховской каменноугольной смолы и обнаружив его очень слабую активность, несмотря на наличие 0,006% 3,4-бензпирена, приписывает это наличию в «среднем масле» фенолов, угнетающих деление клеток и вызывающих склероз кожи в результате хронического дерматита.

Оставляя открытым вопрос о защитной роли склероза соединительной ткани, подчеркнем, что дальнейшее изучение противоопухолевых защитных механизмов имеет большое теоретическое и практическое значение.

Заключение

Рассмотренные в данной главе результаты опытов с товарными продуктами переработки эстонского сланца позволяют сделать выводы о канцерогенном действии этих продуктов и о необходимых профилактических мероприятиях.

Основным положением является недопустимость добавления камерной смолы в товарные продукты, так как уже небольшое содержание ее (10—15%) превращает товарный продукт в резко канцерогенный.

Опыты с разведениями камерной смолы показали, что в разведении 10, 15, 20% камерная смола оказывает почти одинаковое выраженное канцерогенное действие.

Установлено, что некоторые товарные продукты, состоящие из смол полукоксования сланца и не содержащие камерной смолы, не вызывают развития опухолей, но обладают резкими токсическими свойствами и оказывают раздражающее действие на кожу.

Опыты с битумами показали, что при продувании воздухом из тяжелых сланцевых смол получают битум со средним канцерогенным действием, тогда как остаточный битум из смол полукоксования сланца оказывает выраженное канцерогенное действие.

Изучение канцерогенного действия обесфеноленной камерной смолы выявило, что в результате извлечения фенолов повышается канцерогенная активность камерной смолы.

Эти данные являются конкретным обоснованием для профилактических мероприятий, так как полная идентичность результатов наших экспериментов с результатами исследований продуктов (каменного угля, шотландских сланцев и нефти), вызывающих профессиональные опухоли у человека, с несомненностью указывают на возможность возникновения профессиональных опухолей у рабочих, соприкасающихся с продуктами переработки эстонского сланца. Есть основания требовать, чтобы ГОСТы регламентировали, наряду с физическими показателями, также способ и температуру получения входящих в состав товарных сланцепродуктов смол и их содержание в товарном продукте, что будет способствовать целенаправленному применению мер профилактики.

Установлено потенцирующее влияние на канцерогенное действие сланцевой камерной смолы медицинского вазелина, что должно быть учтено при приготовлении лечебных или защитных мазей.

Анализ некоторых особенностей морфологии изученных нами индуцированных опухолей кожи у белых мышей позволил высказать соображения о тканевой природе веретенообразноклеточных опухолей, имеющих все признаки так называемых веретенообразноклеточных сарком, и подчеркнуть необходимость применять менее дезориентирующее название цитобластомы в случаях, когда гистогенез опухоли не выяснен.

Изучение развития опухолей в наших опытах подтверждает точку зрения о постепенности их развития. Сделаны некоторые наблюдения обратного развития доброкачественных опухолей и затронуты возможные противоопухолевые реактивные процессы соединительной ткани.

Глава V

КАНЦЕРОГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ НЕКОТОРЫХ ФРАКЦИЙ СЛАНЦЕВОЙ КАМЕРНОЙ СМОЛЫ

Канцерогенные продукты термической переработки горючих ископаемых содержат не только 3,4-бензпирен, сильное канцерогенное действие которого, особенно на мышей, доказано в многочисленных экспериментах, но и другие соединения, вызывающие у подопытных животных возникновение опухолей.

Фактические данные, подтверждающие это положение, можно разделить на три основные группы.

Во-первых, выявлено, что степень канцерогенной активности ряда продуктов оказалась выше, чем это можно было предположить, исходя из количественного определения 3,4-бензпирена. Такие данные получили И. Беренблюм и Р. Шенталь (1943), изучая шотландское сланцевое масло, и У. Лижинский, У. Саффиотти и Ф. Шубик (1957), изучая химический состав и канцерогенное действие креозотового масла.

Э. Уайндер, Л. Фриц и Н. Ферс (Wynder, Fritz, Furth, 1957) исследовали канцерогенное действие табачной смолы и выявили, что она так же активна, как 0,004%-ный раствор 3,4-бензпирена, тогда как его содержание в данной табачной смоле было только 0,0002%, из чего заключается, что канцерогенное действие табачной смолы нельзя объяснить только присутствием 3,4-бензпирена.

К аналогичным выводам привели исследования П. Котина, Г. Фока и М. Томаса (Kotin, Falk, Thomas, 1956), в которых были получены опухоли у мышей при воздействии продуктами окисления алифатических углеводородов. Авторы исходили из факта, что в опытах на мышах экстракты смолистых веществ пыли, полученной из воздуха Лос-Анжелоса, вызывали значительно больше опухолей, нежели можно было ожидать, исходя из содержания 3,4-бензпирена, и допускали два объяснения: 1) в пробе могли присутствовать неизвестные или не идентифицированные канцерогенные соединения и 2) соединения, определенные в пробе и считаемые неканцерогенными, являются на самом деле канцерогенными.

При объяснении этих наблюдений можно, однако, по нашему мнению, допустить еще одну возможность, которую мы подроб-

нее рассмотрим в разделе 5-м настоящей главы. Очевидно, небольшие концентрации 3,4-бензпирена в сложных смолистых продуктах оказывают значительно более выраженное канцерогенное действие, чем соответствующие растворы чистого 3,4-бензпирена, в силу потенцирующего действия каких-то неизвестных составных частей этих сложных смолистых продуктов.

Вторая группа фактов свидетельствует о том, что в смолистых продуктах имеются фракции, которые вообще не содержат 3,4-бензпирена, но все же вызывают опухоли. Впервые это показали И. Беренблюм и Р. Шенталь (1943), выделив из шотландского сланцевого масла хроматографическим путем фракцию, оказавшую выраженное канцерогенное действие, но не содержавшую 3,4-бензпирена. В дальнейших опытах с фракциями каменноугольной смолы И. Беренблюм и Р. Шенталь (1947) установили наличие фракций, также не содержавших 3,4-бензпирена, но обладавших канцерогенными свойствами. Одна из этих фракций (при смазывании кожи) оказалась необыкновенно канцерогенной для кроликов, но не вызывала опухолей у мышей. Другая фракция, выделенная после 3,4-бензпирена, оказалась активной по отношению к обоим видам животных.

В каменноугольной смоле были в дальнейшем действительно обнаружены активные канцерогенные соединения. Р. Шенталь выделила 3,4,9,10-дибензпирен (1958), известный по прежним опытам как сильное канцерогенное соединение, а Н. Быу-Хой (1958) изолировал из фракции каменноугольного пека, кипящей выше 500°С, 3,4,8,9-дибензпирен, резкое канцерогенное действие которого было установлено в лаборатории Л. М. Шабада Г. Э. Клейненбергом (1938), а в дальнейшем подтверждено другими авторами.

Кроме этих (сильных) канцерогенов, из каменноугольной смолы был еще выделен слабо канцерогенный 1,12-бензперилен (Дж. Кук, Н. Перси, 1945) и уже ранее 1,2-бензантрацен (школа Э. Кеннеуэя), который считался слабо канцерогенным (Дж. Хартуэлл, 1951), но в дальнейшем оказал резкое канцерогенное действие при введении под кожу мышам C_{57} черные (П. Стейнер и Дж. Эджкомб, 1952).

В связи с этими исследованиями заслуживает внимания факт, что в каменноугольной смоле обнаружена фракция, оказывающая канцерогенное действие на кроликов, но не на мышей (И. Беренблюм, Р. Шенталь, 1947). Это может служить, по мнению авторов, объяснением того, что чистый 3,4-бензпирен действует на кроликов слабее, чем цельная смола, тогда как на мышей действие этих агентов почти одинаковое.

Третья группа фактов касается существования канцерогенных для разных видов животных, а также для человека смолистых продуктов, которые вообще не содержат 3,4-бензпирена.

Изучая канцерогенное действие антраценового масла из польских каменных углей, Е. Домогалина (1954) установила, что, не-

смотря на отсутствие в нем 3,4-бензпирена, оно оказывает на мышей такое же сильное канцерогенное действие, как 0,05%-ный раствор 3,4-бензпирена в бензоле.

Многочисленные опыты У. Смита, Д. Сандерлэнда и К. Сугиура (1951) с американскими нефтепродуктами, получаемыми путем крекинга и не содержащими 3,4-бензпирена, доказали канцерогенное действие ряда этих продуктов на мышей, кроликов и макак резусов. Наконец в Англии имеются наблюдения о профессиональном раке кожи от минеральных масел (Ч. Крукшенк и Дж. Скуайр, 1950; У. Тэйлор и Р. Диккес, 1955; Э. Мастроматтео, 1955, и др.), которые не содержат 3,4-бензпирена (У. Смит, 1952) и вызывают у кроликов опухоли, но не оказывают канцерогенного действия на белых мышей (И. Хайджер, Д. Удхауз, 1952).

Следовательно, бесспорно, что не только 3,4-бензпирен является ответственным за канцерогенное действие разных продуктов термической переработки горючих ископаемых.

В последнее время получены данные, что и американское сланцевое масло (продукт полукоксования) содержит фракции, свободные от 3,4-бензпирена, но оказывающие канцерогенное действие при внутримышечном введении мышам (В. Хюпер и Г. Канман, 1958).

Опыты этих авторов проводились на мышах C_{57} черные с фракциями, отогнанными из сланцевого масла (полученного в реторте NTU) при разных температурах. Обращает на себя внимание, что саркомы были индуцированы у мышей (у 1—3 из 30) при введении фракций, полученных при разных температурах до 400°С, тогда как более узкие хроматографические фракции, близкие к фракции, содержащей основное количество 3,4-бензпирена, не вызвали опухолей у 21 мыши, которым они вводились.

В этом американском сланцевом масле определено наличие 0,003—0,004% 3,4-бензпирена [Г. Канман (Cahnmann, 1955)], о других соединениях сообщений нет.

Что касается эстонских сланцевых смол, то имеются данные разных авторов о содержании в них 3,4-бензпирена (см. гл. II). О. Г. Эйзен и И. Х. Арро (1959) определили в сланцевой смоле установки с твердым теплоносителем (температура реактора 735°С), кроме 3,4-бензпирена, также 1,2-бензантрацен и одно из его алкилпроизводных — 2'-метил-1,2-бензантрацен.

В камерной смоле из эстонского сланца других канцерогенных соединений, кроме 3,4-бензпирена, не определено, но нет сомнений, что по аналогии с каменноугольной смолой они должны в ней содержаться и что имеются фракции камерной смолы, не содержащие 3,4-бензпирена, но обладающие канцерогенным действием.

Предпринятое нами исследование канцерогенного действия некоторых фракций камерной смолы и преследует основную цель выявить наличие таких фракций в ней путем опытов на живот-

ных. При этом мы поставили перед собой задачу испытать некоторые фракции параллельно несколькими методами — как путем смазывания кожи мышей и кроликов (по примеру И. Беренблюма и Р. Шенталь, 1947), так и путем внутримышечного введения мышам (по примеру В. Хюпера и Г. Канмана, 1958), чтобы выявить возможные особенности выделенных фракций в зависимости от способа их применения.

Кроме этой основной цели мы попытались получить некоторые сведения о модифицирующем (коканцерогенном, антиканцерогенном или потенцирующем) влиянии некоторых фракций, для чего параллельно изучалось также действие раствора чистого 3,4-бензпирена на мышей.

1. Получение фракций путем повторного хроматографирования

Разделение сланцевой камерной смолы на фракции было проведено в Институте химии Академии наук Эстонской ССР под руководством и при содействии кандидата технических наук О. Г. Эйзена и младшего научного сотрудника И. Х. Арро.

Исходная камерная смола имела следующие показатели:

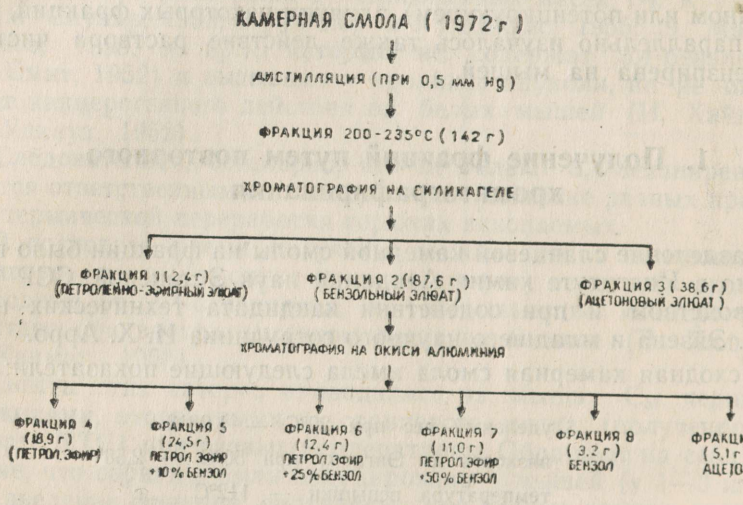
удельный вес при 20°С — 1,0813
вязкость по Энглеру при 50°С — 2,58°
температура вспышки — 112°С
содержание воды — 0,9%
начало кипения — 171°С
5% выкипало до 220°С
10% „ „ 230°С
20% „ „ 251°С
30% „ „ 275°С
40% „ „ 302°С
50% „ „ 325°С.

Эта же смола изучена Х. К. Туру в сравнительных опытах со смолой установки с твердым теплоносителем (см. гл. III). По данным О. Г. Эйзена и И. Х. Арро (1958), смола содержала 0,17% 3,4-бензпирена.

Из смолы в количестве около 2 кг (1972 г) была при 0,5 мм давлении ртутного столба отогнана фракция в пределах 200—235°С, что соответствует 400—435°С при атмосферном давлении. Эта фракция (весом 142 г) была растворена в 50 мл бензола и подвергнута хроматографированию на силикагеле (марка КСМ, соотношение фракции к силикагелю как 1:25). Си-

ликагель высушивали при температуре 130—140°С в течение 8 часов.

Элюирование (вымывание) проводилось петролейным эфиром, бензолом и ацетоном, элюаты освобождались от элюентов путем дистилляции, причем температура остатка, т. е. фракции, сохранялась ниже 145°С. Для окончательного освобождения фракции от элюента производилось продувание инертным газом (светильный газ).



Были получены следующие фракции:

Фракция 1 — элюент (вымыватель) 9 л петролейного эфира — фракции получено 2,4 г.

Фракция 2 —элюент — 7 л бензола — фракции получено 87,6 г.

Фракция 3 — элюент — 1 л ацетона — фракции получено 36,8 г.

Таблица 28

Материальный баланс хроматографирования на силикагеле

Введено	г	%	Получено	г	%
Фракция 200—235°С	142,0	100,0	Фракция 1	2,4	1,7
			Фракция 2	87,6	61,7
			Фракция 3	36,8	25,9
			Потеря	15,2	10,7
Итого	142,0	100,0	Итого	142,0	100,0

Фракция № 1 содержит основную часть парафиновых углеводородов, во фракции № 2, составляющей 4,43% от исходной

смолы, сосредоточены ароматические соединения, а во фракции № 3 содержатся в основном кислородные соединения. Исходя из стремления разделить в первую очередь ароматические соединения, дальнейшему хроматографированию на окиси алюминия (Al_2O_3) была подвергнута фракция № 2, которая была разведена в 50 мл бензола. Соотношение фракции и окиси алюминия (марка ф-2) было 1:23. До употребления окись алюминия прогревалась при температуре 190—200°С в течение 12 часов.

Элюент отделялся от элюата (фракции) также путем дистилляции (см. выше).

Были получены следующие фракции:

Фракция 4 — элюент — 7 л петролейного эфира — фракции получено 18,9 г.

Фракция 5 — элюент — 5 л петролейного эфира +10% бензола — фракции получено 24,5 г, что составляет 1,34% от исходной смолы.

Фракция 6 — элюент — 5 л петролейного эфира +25% бензола — фракции получено 12,4 г.

Фракция 7 — элюент — 5 л петролейного эфира +50% бензола — фракции получено 11,0 г.

Фракция 8 — элюент — 5 л бензола — фракции получено 3,2 г.

Фракция 9 — элюент — 1 л ацетона — фракции получено 5,1 г.

Таблица 29

Материальный баланс хроматографирования на окиси алюминия

Введено	г	%	Получено	г	%
Фракция 2	87,6	100,0	Фракция 4	18,9	21,6
			Фракция 5	24,5	28,0
			Фракция 6	12,4	14,2
			Фракция 7	11,0	12,6
			Фракция 8	3,2	3,6
			Фракция 9	5,1	5,8
			Потеря	12,5	14,2
Всего	87,6	100,0	Всего	87,6	100,0

Общее количество фракций 6, 7 и 8 вместе составляет 1, 34% от веса исходной смолы.

Содержание 3,4-бензпирена во фракциях И. Х. Арро определил абсорбционно-спектрографическим методом (см. О. Г. Эйзен и И. Х. Арро, 1958).

Фракция 5 — 3,4-бензпирена не обнаружено.

Фракция 6 — 0,25% 3,4-бензпирена.

Фракция 7 — 6,6% „

Фракция 8 — 0,16 „

2. Смазывание кожи белых мышей фракциями камерной смолы

Для смазывания кожи белых мышей применялись фракции № 3, 4, 5, 6, 7, 8, смесь 1:1 фракций 4 и 6 и чистый 3,4-бензпирен.

Из каждой изучаемой фракции изготовлялся 3%-ный бензольный раствор, также из смеси 4-й и 6-й фракции. Бралось 3 г фракции и 97 г бензола. Растворы фракций, в которых был 3,4-бензпирен, содержали следующие количества этого углеводорода:

3%-ный	раствор	фракции	6 — 0,007%	3,4-бензпирена,
3%-ный	„	„	7 — 0,2%	„
3%-ный	„	„	8 — 0,005%	„
3%-ный	„	фракций	4+6 — 0,0035%	„

Взятый для сравнения раствор чистого 3,4-бензпирена содержал так же, как и раствор 7-й фракции, 0,2% 3,4-бензпирена.

Растворы других фракций (№ 3,4,5) 3,4-бензпирена в определимых количествах не содержали.

Концентрация 3,4-бензпирена в растворе 7-й фракции и в бензольном растворе соответствовала, таким образом, нижней границе рекомендуемых для подобных опытов концентраций 3,4-бензпирена. Как установили О. Шюрх и А. Винтерштейн (1935), оптимальной концентрацией 3,4-бензпирена является 0,2—0,5%.

Каждым раствором смазывали кожу в межлопаточной области у 50 мышей 2 раза в неделю, всего 70 раз, причем бензольный раствор наносился глазной пипеткой в количестве двух капель.

2 капли 3%-ного бензольного раствора фракции весили 31 мг. Всего за весь период смазывания одна мышь получила, таким образом, около 2,8 г раствора, который содержит приблизительно 84 мг фракции. Если вычислить по содержанию 3,4-бензпирена суммарное количество 3,4-бензпирена, которое было нанесено на кожу одной мыши при смазывании разными фракциями в течение всего опыта, то получим:

при	нанесении	фракции	№ 6 — 0,193 мг	3,4-бензпирена
„	„	„	№ 7 — 5,544 мг	„
„	„	„	№ 8 — 0,139 мг	„
„	„	фракций	№ 4+6 — 0,096 мг	„

При нанесении 0,2%-ного раствора 3,4-бензпирена каждая мышь получила, так же, как и при нанесении раствора 7-й фракции, 5,544 мг 3,4-бензпирена.

Опыты проводились в двух сериях. 300 мышей смазывали растворами фракций № 4, 5, 6, 7 и 8 и смесью фракций № 4 и 6, и 100 мышей (II серия) смазывали растворами фракции № 3 и хи-

мически чистого 3,4-бензпирена. Смазывание (70 раз) продолжалось в I серии 273 дня, а во II серии 275 дней. Несколько отличались сроки наблюдений в обеих сериях, что, однако, не является помехой для проведения сравнения по данным показателя Г. Рейссига (E_t), характеризующего канцерогенную активность раствора.

Подопытные животные, которые были в начале опыта пронумерованы, подвергались периодическому осмотру, причем регистрировались изменения, наблюдаемые на месте смазывания. Павших животных вскрывали, патологические изменения регистрировали и тканевый материал подвергали гистологической обработке: фиксация 10%-ным формалином, проводка через целлоидин и окраска — 1) гематоксилином и пикрофуксином, 2) по Доминичи в модификации Тишуткина [Б. Ромейс (Romeis, 1948)] и 3) по М. Г. Шубичу (1958). Последние два метода применялись в части случаев для элективной окраски тучных клеток.

Результаты опытов

Данные осмотров. Продолжительность жизни мышей, смазываемых 3%-ными растворами фракций камерной смолы, а также 0,2%-ным раствором 3,4-бензпирена, была неодинаковой, но в общем значительно превышала продолжительность жизни мышей в предыдущих опытах, в которых применялись различные продукты переработки сланцев и разведения камерной смолы.

Быстрее всего мыши погибали в группах 7-й фракции (содержание 3,4-бензпирена в растворе — 0,2%) и 3,4-бензпирена, как видно из табл. 31 и 32. При этом, однако, бросается в глаза, что спустя 303 дня при смазывании 7-й фракцией пало только 12 мышей из 50, а при смазывании 3,4-бензпиреном на 316-й день опыта не было в живых ни одной мыши из 50.

Таблица 31

Количество павших мышей в разные сроки опыта
(I серия)

Дни от начала опыта	Фракция 4	Фракция 5	Фракция 6	Фракция 7	Фракция 8	Фракции 4+6
71	0	1	0	1	6	0
151	0	1	0	1	6	0
230	1	2	1	4	11	2
303	6	3	7	12	15	5
395	20	11	26	39	22	25
469	29	26	36	48	31	39
487	32	37	46	50	37	45
568	39	41	46	50	43	48
Осталось в живых	11	9	4	0	7	2

Таблица 32

Количество павших мышей в разные сроки опыта
(II серия)

Количество дней опыта	Фракция 3	3,4-бензпирен
108	2	3
182	4	10
273	10	47
346	20	50
458	31	50
Осталось в живых	19	0

В остальных группах падеж мышей был почти одинаковый. Особенно совпадающие результаты получены в группах 6-й фракции и фракций 4 + 6. Также можно отметить, что фракция № 8 вызывала падеж мышей медленнее, чем фракция № 6, и приблизительно в такой же степени, как фракции № 3, 4 и 5.

Учитывая, что нормальная продолжительность жизни мышей колеблется в пределах от 1,5 до 2 лет и что в большинстве групп мыши доживали до этого срока (возраст мышей до начала опыта составлял 100—150 дней), можно считать, что изученные растворы фракций не обладали общетоксическим действием и что ускоренный падеж в группах 7-й фракции и 3,4-бензпирена у подавляющего большинства мышей зависит главным образом от развития в относительно ранние сроки опухолевых процессов.

Следует отметить, что к концу опыта не все мыши пали или были убиты. Так, мышей, имевших опухоли и доживших до 487 дней или до более поздних сроков, умерщвляли, оставляя живыми не пораженных опухолями.

Местное раздражающее действие изученных фракций выражалось в облысении места смазывания и образования у единичных мышей небольших изъязвлений. Обширные первичные язвенные процессы встречались редко. Отмечались случаи изъязвлений вследствие некротических изменений и отторжения крупных раковых опухолей.

Облысение мышей можно было отметить во всех группах, но с некоторыми различиями. Наименее выраженным было выпадение шерсти у мышей, смазанных 3, 4 и 8-й фракциями. В остальных группах на 71-й день опыта около половины мышей не имело на месте смазывания шерсти. В дальнейшем шерсть отрастала частично вновь почти у всех мышей, а у мышей 3, 4 и 5-й группы после окончания смазывания, спустя 273 дня, как правило, отмечалось полное восстановление волосяного покрова.

Первые опухоли появлялись на смазываемой коже мышей в разные сроки. В группе 3,4-бензпирена первые папилломы стали появляться на 83-й день опыта, а во время первого осмотра (на 108-й день опыта) было обнаружено, что 10 мышей имеют боро-

давки. В группе 7-й фракции первые опухоли были обнаружены у 2 мышей на 151-й день опыта. В других группах первые опухоли появлялись позже — на 230-й день опыта в группе 5, 6 и 8-й фракций было обнаружено по 4 мыши с папилломами, а в группе 4+6 фракций пять мышей. В группах 3 и 4-й фракций лишь спустя 13 месяцев от начала опыта были обнаружены первые папилломы, в каждой группе у одной мыши.

Эти данные указывают на наиболее активное канцерогенное действие раствора чистого 3,4-бензпирена, на менее выраженное действие раствора 7-й фракции и на значительно более слабую активность 5, 6 и 8-й фракций и смеси 4-й и 6-й фракций, причем последние мало отличались между собой. Фракции № 3 и № 4 можно считать в условиях наших опытов очень слабо бластомогенными.

В ходе опыта доброкачественные бородавчатые опухоли развивались дальше, увеличиваясь в размерах, подвергаясь частично ороговению или превращаясь в явно злокачественные опухоли. В последнем случае у основания опухоли можно было отметить разрастания опухолевой ткани, приподнимавшие кожу в виде валика. Наблюдалось и обратное развитие папилломатозных опухолей. Так, в группе 5-й фракции у двух мышей зарегистрированы бородавки размерами до 4 мм в поперечнике, нежно-розового цвета, при последующих осмотрах у этих мышей опухоли не были обнаружены. Возможно, что эти опухоли не регрессировали, а были утрачены вследствие травмы.

Скорость роста и злокачественного превращения опухолей была не одинаковой в различных группах. Наиболее быстро развивались опухоли в группе 3,4-бензпирена, несколько медленнее в группе 7-й фракции и значительно медленнее в других группах. Под воздействием 3,4-бензпирена опухоли росли быстрее в размерах и быстрее переходили в обширные раковые опухоли, обусловившие гибель значительной части животных. Так, спустя 273 дня в бензпиреновой группе было в живых всего 3 мыши (с опухолями), а среди 30 павших мышей с опухолями у 20 был рак, тогда как в группе 7-й фракции спустя 303 дня в живых было всего 38 мышей, из которых у 27 были опухоли, а среди 5 павших, пораженных опухолями, у 3 мышей был рак. В других группах количество павших и пораженных опухолями мышей было значительно меньше в те же сроки.

Обращает на себя внимание и тот факт, что 5 и 8 фракции, а также смесь 4 и 6-й фракций вызывали появление опухолей, которые росли очень долго и при микроскопическом исследовании все же оказывались доброкачественными.

Общее количество возникших опухолей в разных группах так же отличалось, как и скорость их появления и развития. Наибольшее и притом почти одинаковое количество опухолей вызвали растворы чистого 3,4-бензпирена и 7-й фракции, в которых концентрация 3,4-безпирена была одинаковой (0,2%). В обеих

Таблица 33

Количество пораженных опухолями мышей в разных группах в различные сроки опыта

Фракция	Сроки наблюдения																				
	108 дней			151 день			182 дня			230 дней			273 дня			303 дня			346 дней		
	В живых	с опухолями		В живых	с опухолями		В живых	с опухолями		В живых	с опухолями		В живых	с опухолями		В живых	с опухолями		В живых	с опухолями	
		живых	павших		живых	павших		живых	павших		живых	павших		живых	павших		живых	павших		живых	павших
5	—	—	—	49	0	0	—	—	—	48	4	0	—	—	—	47	9	1	—	—	—
6	—	—	—	50	0	0	—	—	—	49	4	0	—	—	—	43	9	1	—	—	—
7	—	—	—	48	2	0	—	—	—	46	19	1	—	—	—	38	27	5 (3)	—	—	—
8	—	—	—	43	0	0	—	—	—	39	3	1 (1)	—	—	—	35	6	1 (1)	—	—	—
4+6	—	—	—	50	0	0	—	—	—	48	5	0	—	—	—	45	18	0	—	—	—
3,4-бенз-пирен	47	10	0	—	—	—	40	20	2 (2)	—	—	—	3	3	30 (20)	—	—	—	0	0	33 (23)

Фракция	Сроки наблюдения																				
	395 дней			469 дней			487 дней			568 дней											
	В живых	с опухолями		В живых	с опухолями		В живых	с опухолями		В живых	с опухолями										
		живых	павших		живых	павших		живых	павших		живых	павших									
5	39	11	2	24	8	6 (2)	13	0	14 (6)	9	0	15 (7)									
6	24	7	7 (5)	14	4	11 (9)	4	0	15 (11)	4	0	15 (11)									
7	11	10	24 (17)	2	2	32 (24)	0	0	34 (24)	0	0	34 (24)									
8	28	8	5 (1)	19	5	8 (2)	13	0	13 (3)	7	0	14 (3)									
4+6	25	12	9 (4)	11	5	17 (7)	5	0	22 (12)	2	0	22 (12)									
3,4-бенз-пирен	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—									

Примечание. В скобках количество павших мышей, пораженных раком.

группах опухоли возникли более чем у $^2/_3$ от количества мышей, взятых в опыт. В других группах (фракции 5, 6 и 8) общее количество опухолей не превышало $^1/_3$, и лишь в группе, в которой мышей смазывали смесью 4-й и 6-й фракций, количество пораженных опухолями мышей превышало $^1/_3$, но не достигало $^1/_2$ (см. табл. 33). В группе 4-й фракции были обнаружены опухоли кожи у двух мышей — у одной начинающийся рак (спустя 568 дней от начала опыта), а у другой папиллома. В группе 3-й фракции на месте смазывания стойких опухолей не возникало. Учитывая это, подробному анализу и изучению были подвергнуты только мыши, смазанные растворами 5, 6, 7 и 8-й фракций, смеси 4 и 6-й фракций и 3,4-бензпирена.

Так же, как и в большинстве предыдущих опытов, мы применяли для сравнительной оценки канцерогенного действия формулу, предложенную Г. Рейссигом (1956):

$$E_t = \frac{100\ T_t}{A_{o_i} - M_t}\ \%$$

В дополнение к табл. 31 и 32, в которых даны количества павших мышей в разные сроки опыта, и к таблице 33, в которой имеются данные о количестве павших мышей, пораженных опухолями (T_t^m), а также о количестве живых, пораженных опухолями мышей (T_t^y), приведем таблицу с данными о величине E_t (табл. 34).

Таблица 34

Канцерогенная активность разных фракций (значение E_t в различные сроки)

Фракция	Дней от начала опыта										
	108	15	182	230	273	303	346	395	469	487	568
5	—	0	—	8,3	—	20,6	—	31,6	46,6	51,8	62,5
6	—	0	—	8,0	—	22,7	—	45,1	70,0	78,9	78,9
7	—	4,2	—	42,6	—	74,4	—	97,1	100	100	100
8	—	0	—	10,0	—	19,4	—	39,4	48,1	50,0	66,6
4+6	—	0	—	10,2	—	40,0	—	61,7	78,5	81,4	91,6
3,4-бензпирен	21,3	—	52,3	—	100	—	100	—	—	—	—

Данные приведенной табл. (34), изображенные графически, дают представление об интенсивности канцерогенного действия изученных нами фракций по сравнению с действием чистого 3,4-бензпирена (рис. 16). Можно видеть, что наиболее сильным канцерогенным действием обладает 0,2%-ный раствор 3,4-бензпирена. Этот раствор уже на 273-й день обусловил развитие опу-

холей у всех мышей (100%), у которых была возможность их возникновения. Среди фракций камерной смолы наиболее выраженной канцерогенной активностью обладает фракция № 7, содержащая также 0,2% 3,4-бензпирена. Но эта фракция вызвала на месяц позже (на 303 день) опыта лишь у 74,4% из мышей, имевших возможность получить опухоли, возникновение последних, а 100% было в этой группе достигнуто лишь спустя 469 дней опыта, то есть почти на 200 дней позже, чем в группе с 0,2%-ным раствором чистого 3,4-бензпирена.

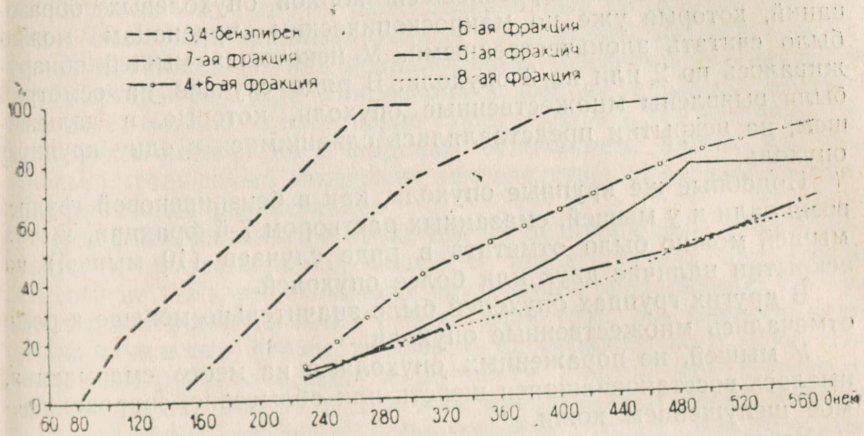


Рис. 16 — Пораженные опухолями кожи мыши, в процентах (Et), в разные сроки опытов с хроматографическими фракциями камерной смолы и раствором синтетического 3,4-бензпирена.

Остальные фракции оказали значительно менее выраженное канцерогенное действие. То обстоятельство, что показатели E_t в опытах с этими фракциями не достигли 100%, указывает на то, что известное количество мышей, как мы отмечали выше, осталось в живых, и у них не было к концу опыта опухолей. Табл. 34 и рис. 16 показывают отчетливо, что фракции 6 и 4 + 6 оказывают почти одинаковое канцерогенное действие, причем можно даже говорить о более выраженной активности смеси фракций (хотя в ней содержание 3,4-бензпирена наполовину меньше). Следовательно, 4 фракция не является только субстратом, разбавляющим 6-ю фракцию на 50%, а оказывает, со своей стороны, способствующее действие (коканцерогенное, синканцерогенное или потенцирующее). Это подтверждается еще и тем фактом, что фракция № 8, содержащая приблизительно столько же 3,4-бензпирена, сколько и смесь 4 и 6-й фракций, оказывает заметно более слабое канцерогенное действие, чем фракция № 4+6. Фракция № 5, не содержащая вообще определимых количеств 3,4-бензпирена, оказывает, однако, как явствует из таблицы, не ме-

нее выраженное канцерогенное действие, чем фракция № 8, в которой имеется 3,4-бензпирен в количестве 0,16% (в 3%-ном растворе — соответственно 0,005%).

Данные вскрытий. При вскрытиях описывались в первую очередь изменения, наблюдавшиеся на месте смазывания. Опухолевые образования, отмеченные на месте воздействия изучаемых фракций, были не одинаковы в различных группах. Смазывание раствором 3,4-бензпирена вызывало у большинства мышей развитие крупных (до 2—3 см в поперечнике), как правило, покрытых большой ороговевшей коркой опухолевых образований, которые уже по макроскопическим признакам можно было считать злокачественными. У некоторых мышей обнаруживалось по 2 или по 3 опухоли. В ряде случаев на осмотрах были выявлены множественные опухоли, которые, в дальнейшем, на вскрытии представлялись слившимися в одну крупную опухоль.

Подобные же крупные опухоли, как в бензпиреновой группе, возникали и у мышей, смазанных раствором 7-й фракции. У этих мышей можно было отметить в ряде случаев (10 мышей) на вскрытии наличие двух или более опухолей.

В других группах опухолей было значительно меньше и реже отмечались множественные опухоли.

У мышей, не пораженных опухолями на месте смазывания, имелась восстановившаяся шерсть или облысение, сопровождаемое шелушением кожи.

Взвешивание павших мышей до вскрытия показывало значительное падение веса тела мышей. Соответственно у большинства вскрытых мышей обнаруживалось полное отсутствие или уменьшение количества подкожной, околопочечной и внутрибрюшинной жировой ткани. Особенно резких степеней истощения достигали мыши, пораженные крупными опухолями. Истощение наблюдалось редко в ранние сроки опыта.

Из изменений внутренних органов при вскрытии обнаруживались патологические изменения главным образом в легких в виде округлых, выпуклых светло-серых или желтоватых плотных очагов, которые представляли собой опухолевые образования (первичные опухоли или метастазы) или очаги уплотнения неопределенной формы, охватывающие нередко целую долю или несколько доль и придающие легким пестрый вид. В этих случаях изменения представляли собой, как правило, воспалительные процессы.

Нередко на вскрытии обнаруживались изменения в печени в виде резкого ее увеличения, дряблой консистенции, желтоватого оттенка окраски и наличия множественных светло-желтых круглых очажков величиной в булавочную головку и меньше. В этих случаях, как правило, отмечалось также жидкое или отличающееся по окраске от нормального содержимое кишечника.

Микроскопические данные. При микроскопическом

исследовании ставилось основной целью уточнить диагноз опухолей, возникших как на месте смазывания, так и в других органах (в основном в легких).

Опухоли кожи. В качестве предопухолевых изменений эпидермиса у ряда мышей обнаруживались гиперпластические изменения, выражавшиеся в диффузном или очаговом утолщении эпидермиса за счет увеличения количества слоев клеток и укрупнения последних. Доброкачественные опухоли кожи были представлены главным образом ороговевающими папилломами. Папилломы были двух типов: древовидные на тонкой ножке и более обширные папилломатозные разрастания на широком основании. Последние, как правило, превращались в так называемый кожный рог. При микроскопическом исследовании обнаруживалось массивное ороговение таких опухолей. На рис. 49 виден край такой папилломы с широким основанием, видно, как несколько утолщенный эпидермис непосредственно переходит в папилломатозное разрастание.

К доброкачественным опухолям были причислены также разрастания эпидермиса под кожей. В таких случаях над кожей могло и не быть выступающих опухолевых образований. По существу большинство таких разрастаний (рис. 53) представляло собой начальные формы типичного плоскоклеточного рака. На указанном рисунке можно, в частности, видеть, что несколько эпителиальных очагов под кожей представляют собой хорошо отграниченные округлые образования, тогда как в одном месте эпителиальные клетки явно начинают расти инфильтративно.

Прорастание раковой опухоли в мышцу происходило различно. В части случаев (например, у мыши № 1831, рис. 74) ткань ороговевающего рака разрасталась под эпидермисом и полностью заменяла мышечную ткань, вытеснив ее целиком, в других случаях опухолевые клетки врастали инфильтративно в мышцу небольшими скоплениями и тяжами, расслаивая мышцу и замещая ее частично (рис. 76). У некоторых мышей можно было в мышце обнаружить лишь небольшие очажки раковой ткани. Так, например, у мыши № 1682 под эпидермисом имелось разрастание ороговевающего рака, а на некотором расстоянии от основного очага в кожной мышце обнаруживались очень небольшие очажки типичной раковой ткани (рис. 75). На рисунке справа виден основной очаг рака, окруженный реактивной инфильтрацией воспалительных клеток, а слева в слое поперечнополосатой мышцы виден округлый темный раковый очаг.

К доброкачественным опухолям кожи нами причислены возникшие у двух мышей (№ 1666 и № 1667 — рис. 91) разрастания, напоминающие базальноклеточный рак, так как признаков инфильтративного роста в мышцу не было обнаружено.

Опухоли из тучных клеток были обнаружены в собственно коже близко к эпидермису (всего у 7 мышей), а в одном случае

даже тесно прилегающей к эпидермису. Следует полагать, что эти опухоли были и у ряда других мышей, но они подвергались разрушающему действию раковых опухолей и не были поэтому обнаружены. В наблюдавшихся нами случаях мастоцитомы представляли собой у 4 мышей небольшие доброкачественные опухолевые узлы, состоящие из прилегающих тесно друг к другу типичных тучных клеток. У двух мышей эти узелки были многочисленные, у одной мыши тучные клетки располагались правильными рядами, причем их форма напоминала ромб или прямоугольник (рис. 92—94). Клетки в этих опухолях характерно окрашивались железным гематоксилином (по Вейгерту), выявлявшим темно-синие крупные зерна, заполнявшие клетки полностью, отчего, как правило, ядро было неразличимым. Если же при окраске среза производилась более основательная дифференциация, то зерна в клетках теряли синюю окраску, и клетки представлялись светлыми, полигональными с зернистой бесцветной цитоплазмой и маленьким круглым темным ядром. Нам удалось отметить в двойных срезах, окрашенных в разной степени гематоксилином, оба вида окрашиваемости клеток одной и той же опухоли из тучных клеток. При окраске по Доминичи-Тишуткину и по М. Г. Шубичу тучные клетки в этих опухолях окрашивались особенно отчетливо.

У одной мыши (№ 1854) опухоль, совершенно похожая на предыдущие по общему виду и расположению под эпидермисом, состояла из резко атипических клеток с небольшим количеством цитоплазмы, не имевшей характерной для нормальных тучных клеток отчетливой зернистости. В некоторых клетках зерна были более, в других менее выражены. Форма и величина клеток также значительно варьировала (рис. 100—102).

Кроме этих опухолевых образований из тучных клеток, у многочисленных мышей отмечались массовые скопления тучных клеток как в собственно коже, особенно в местах, где эпидермис был гиперпластическим (но не имел выраженных опухолевых изменений), так и вокруг эпителиальных опухолей типа начинающегося рака.

Микроскопическое исследование позволило подробно изучить характер возникших кожных опухолей и установить удельный вес злокачественных. Всего в описываемом опыте (на 400 мышах) было установлено наличие кожных эпителиальных опухолей (разной степени злокачественности) у 133 мышей, из которых у 80 эти опухоли оказались раками. В табл. 33 видно, что наибольшее и почти одинаковое количество опухолей вызвали растворы 3,4-бензпирена и фракции № 7, злокачественных опухолей в этих группах также почти одинаковое количество ($^2/_3$). Значительное количество злокачественных опухолей (свыше половины) получено у мышей при воздействии фракции № 6 и смеси фракций № 4 и 6. Меньшее количество злокачественных опухолей развилось в группах 5 и 8-й фракций.

Подавляющее большинство раковых опухолей (57 из 80) имело строение плоскоклеточного ороговевающего рака с различной степенью ороговения.

В ряде случаев (всего 13) отмечался переход ороговевающей опухолевой ткани в неороговевающую, в результате чего в одной и той же опухоли имелись разные участки. Так, например, у мыши № 1829 как первичный очаг (рис. 67), так и метастаз в лимфатическом узле состоят из участков с разной степенью ороговения (рис. 68).

Меньше было обнаружено полностью неороговевающих раков — всего у 9 мышей, причем клетки этих опухолей иногда принимали причудливые формы, напоминая полиморфноклеточную цитобластому. Только у одной мыши (№ 1784) опухоль имела характер веретенообразноклеточной цитобластомы, в которой имелись, кроме того, полиморфноклеточные участки.

Четких различий в степени дифференциации раковых опухолей в зависимости от применявшегося раствора не удается отметить. Следует лишь подчеркнуть, что в группе 8-й фракции, где из 14 мышей, пораженных опухолями, у 3 мышей был рак, последний имел во всех случаях менее злокачественный характер и был представлен опухолями с резким ороговением, тогда как 5 фракция вызвала у 15 мышей опухоли кожи, среди которых у 7 мышей был рак, причем у 4 мышей ороговевающий, у одной мыши переходный, а у 2 неороговевающий. По характеру роста опухолевых очагов можно было отметить три главных типа. При первом типе опухоли росли крупными очагами, причем ткани организма разрушались и инфильтрировались в меньшей степени. Так росли раковые опухоли с резкой степенью ороговения (канкройды). Вторым типом роста является врастание в окружающие ткани отдельных тяжей раковой ткани, а при третьем типе по периферии раковой опухоли отмечалось врастание отдельных разъединенных между собой раковых клеток в окружающие ткани. Своеобразные картины роста раковой ткани по нервным стволам наблюдались у мыши № 1664. На рис. 78 видно, как более темные раковые клетки растут в виде трубки, периневрально, очевидно, по лимфатическим сосудам; на рис. 77 можно видеть, как раковые клетки растут эндоневрально.

Метастазы раков кожи были обнаружены всего у 14 мышей, из которых 9 мышей имели метастазы в легких, 4 — в лимфатических узлах и 1 мышь — в легких и лимфатическом узле одновременно.

Существенной зависимости характера метастазирования от фракций смолы не удалось установить. Следует лишь подчеркнуть, что 8 фракция не вызвала ни у одной мыши метастазирующего рака, тогда как 5 фракция обусловила у одной мыши развитие метастазов неороговевающего рака в лимфатическом узле.

Можно было отметить изменение степени дифференцирован-

ности в ходе метастазирования. Так, у двух мышей (№ 1858, 1861 — смесь 4 и 6-й фракций) первичные очаги имели характер ороговевающего рака, а метастазы были неороговевающими. У одной мыши (№ 1917, 3,4-бензпирен) имело место обратное — при неороговевающем первичном очаге метастаз имел характер ороговевающего рака. У двух мышей (№ 1751 — 7 фракция и № 1839 — смесь 4 и 6-й фракций) в легких были необычно распространенные множественные или крупные, занимающие всю долю легкого, метастазы.

Кроме опухолей кожи, в данных опытах были обнаружены и отдаленные опухоли, из которых основное значение имеют первичные опухоли легких, последние в данных опытах наблюдались у 22 мышей (из 400). Среди них у 6 мышей был рак легкого и у 16 — аденомы. Критерием для диагноза рака служили морфологические признаки инвазивного роста и атипизм структуры. На рис. 112 можно видеть, как небольшое скопление клеток первичного рака легких прорастает в кровеносный сосуд. По морфологии опухоли легких, возникшие в данном опыте, имели типичное строение. Количество мышей, пораженных первичными опухолями легких в отдельных группах, слишком мало, чтобы можно было делать заключение о связи между наносимой на кожу фракцией и частотой этих опухолей. Все же нельзя не отметить, что в группе 5-й фракции у 2 мышей был рак и у 3 — аденомы, а в группе 7-й фракции у 2 мышей — рак и у 2 — аденомы легкого, тогда как 8 фракция вызвала у 3 мышей аденомы, 6 фракция — у одной, а смесь 4-й и 6-й фракций — у 2 мышей аденомы. Среди мышей, смазанных раствором 3,4-бензпирена, не было обнаружено ни одной опухоли легких. 4 фракция вызвала только две доброкачественные опухоли эпидермиса за весь срок опыта (568 дней), но вместе с тем у 2 мышей был рак легкого, у 4 — аденомы легкого и по одной мыши имели рак и аденому молочной железы. 3 фракция вызвала у одной мыши аденому легкого.

У ряда мышей были отмечены комбинации кожных опухолей с отдаленными опухолями легких, только у 6 мышей, кроме аденом легких, не было выявлено других опухолей. Интересно отметить, что у мыши № 1666 было одновременно 3 опухоли — небольшая базалиома кожи, аденома легкого, прилегающая к плевре и вызвавшая резкую соединительнотканную реакцию последней, и опухоль из тучных клеток.

У шести мышей развились раковые опухоли молочной железы, причем одна из них (у мыши № 1714) дала метастазы в легкие. У двух мышей были аденомы молочной железы.

У трех мышей имелись разрастания недифференцированной ткани ретикулярного типа, напоминающие ретикулосаркому, причем были поражены несколько органов: селезенка, легкие, почки, лимфоузлы и т. д.

Очевидно, возникновение опухолей грудной железы и рети-

кулосаркоматозных разрастаний нельзя связывать с воздействием изучавшихся фракций, так как эти опухоли встречаются и как спонтанные приблизительно так же часто (Т. Данн, 1954; В. Фишер и И. Кюль, 1958).

Из других изменений, которые могут быть поставлены в причинную связь с нанесением на кожу канцерогенных веществ, следует отметить разрастание миелоидной ткани в печени и кроветворных клеток в селезенке и лимфатических узлах.

Отчетливых различий в интенсивности или частоте этих поражений в зависимости от разных фракций не отмечается.

В печени у значительной части мышей обнаруживались некротические очажки, очаговая или диффузная лейкоцитарная и лимфоматозная инфильтрации, которые также не связаны с изучавшимися фракциями. В легких были обнаружены у ряда мышей воспалительные изменения типа катаральной или десквамативной пневмонии, а также типа очаговой или сливной бронхопневмонии, которые также не стоят в закономерной связи с изученными фракциями. У единичных мышей в почках обнаружен внутриклеточный споровик *Klossiella muris*.

3. Смазывание кожи кроликов

Смазывание кожи кроликов производилось так же трехпроцентными растворами, как и в опытах с белыми мышами. Изучению были подвергнуты фракции № 4, 5, 6, 7, 8 и смесь 4-й и 6-й фракций.

Кроликам в отличие от белых мышей до начала опыта (и в ходе опыта) выстригали шерсть на месте нанесения раствора фракций. Исходя из данных Э. Уайндера, Л. Фрица и Н. Ферса (Wynder, Fritz, Furth, 1957), получивших у кроликов при смазывании бензольным раствором 3,4-бензпирена опухоли на спине быстрее, чем на ухе, нами проводилось смазывание кожи кроликов в области спины.

В данный опыт было взято 48 кроликов, по 8 на каждую изучаемую фракцию. Смазывание проводилось также по 2 раза в неделю, всего 70 раз. 3%-ный раствор 8-й фракции был израсходован раньше, этим раствором кроликов удалось смазать всего 51 раз. После окончания смазываний в следующие 3,5 месяца опухоли, возникшие у кроликов, стали подвергаться обратному развитию и у части кроликов даже полностью исчезли. Ввиду этого, кролики, которые в большинстве пережили один год опыта, были умерщвлены на 383-й — 385-й день от начала опыта с тем, чтобы подвергнуть гистологическому изучению возникшие у них изменения. Результаты опыта пришлось в основном оценивать по данным периодических осмотров кроликов.

Вскрытие и гистологическое исследование тканевого материала производилось по обычной методике.

Результаты опытов

Данные осмотров. Первая опухоль, представляющая собой типичную папиллому (в поперечнике около 8 мм), была обнаружена у кролика, смазанного раствором фракции № 4 на 160-й день опыта. Фракция № 5 вызвала спустя 158 дней у трех кроликов из шести развитие папиллом, у одного кролика возникли две опухоли. В дальнейшем, спустя 220 дней, в группах фракций № 4, 5 и 7-й также по 3 кролика имели папилломы, а фракция № 8 вызвала только у одного кролика из 6 одну очень маленькую бородавку. В группе смеси фракций 4 и 6-й также лишь у одного кролика (из 4-х) возникло две папилломы (табл. 35).

Кроме развития опухолевых образований, на месте смазывания можно было отметить усиленный рост выстриженной шерсти под влиянием наносившихся растворов, особенно 4 и 5-й фракции, тогда как растворы 6 и 7-й фракций вызывали частичное облысение места смазывания.

У одного кролика, смазанного раствором фракции № 7, образовалась язва на месте смазывания, что, очевидно, было связано с механическим повреждением и последующей инфекцией. В дальнейшем язва зажила без заметного рубца.

При микроскопическом исследовании тканевого материала, полученного от павших или убитых кроликов, не было выявлено никаких специфических изменений, зависящих от нанесения изучаемых фракций на кожу, за исключением опу-

Таблица 35

Количество кроликов, выживших в разные сроки опыта (в числителе), из них кролики с папилломами (в знаменателе)

Количество дней от начала опыта	Фракция 4	Фракция 5	Фракция 6	Фракция 7	Фракция 8	Фракции 4+6
72	7/0	8/0	8/0	7/0	6/0	6/0
160	6/1	6/0	7/0	6/0	6/0	6/0
227	6/1	6/3	6/2	5/2	6/0	4/1
303	6/3	5/3	6/3	5/3	6/1	4/1

холевых процессов. Папилломы представляли собой типичные доброкачественные эпителиальные опухоли с резким утолщением эпидермиса за счет увеличения количества рядов клеток и их неравномерного разрастания.

Так, у одного кролика (№ 1939), смазанного раствором фракции № 4, папиллома возникла спустя 160 дней от начала опыта и росла медленно в течение 7 месяцев. Кролик был убит

на 384-й день опыта. При микроскопическом исследовании обнаружено, что в области смазывания эпидермис состоит из 5—6 слоев клеток и переходит в папилломатозное разрастание эпидермиса с широким основанием, имеющее несколько высоких отростков с небольшим количеством нежной стромы, в которой расположены расширенные кровеносные сосуды, особенно на верхушках отростков. Верхние слои эпителиальных клеток ороговевшие. В собственно коже под неизмененным эпидермисом расположены группы волосяных фолликулов, из которых некоторые резко гипертрофированы. Под папилломатозным разрастанием в собственно коже видны атрофические волосяные фолликулы и очаги разрыхления коллагеновой соединительной ткани. В этих очагах обнаруживаются скопления плазматических и гистиоцитарных клеток, а коллагеновые волокна представляются тонкими, как бы обедненными коллагеном.

Несколько иную картину можно было отметить у одного кролика (№ 1951), смазывавшегося раствором фракции № 5, у которого на 227-й день опыта (61 смазывание) была обнаружена нежно-розовая папиллома размерами около 4 мм в поперечнике. Кролик пал на 271-й день опыта (до окончания смазывания, продолжавшегося 275 дней). При вскрытии в области смазывания имелась желтоватая корочка (поперечник около 3 см), в центре которой выделялась красноватая бородавчатая возвышенность в поперечнике около 0,5 см. При микроскопическом исследовании обширный участок эпидермиса оказывается резко утолщенным и включает ороговевшие остатки волосяных фолликулов. Утолщенный эпидермис постепенно переходит в папилломатозное разрастание (рис. 51), покрытое толстым слоем ороговевших клеток. В собственно коже обнаруживаются, так же, как и в предыдущем случае, очаги разрыхления коллагеновых волокон и небольшая инфильтрация плазматическими и гистиоцитарными клетками.

У кролика № 1966, смазывавшегося в течение 275 дней (70 раз) раствором фракции № 7 и убитого спустя 385 дней от начала опыта, первая папиллома появилась на 227-й день опыта. В течение двух месяцев у этого кролика развилось уже 5 папиллом различной величины. В дальнейшем (в течение 3 месяцев), до умерщвления, эти папилломы подвергались обратному развитию. При микроскопическом исследовании обнаружена та же картина, что и у первого кролика. Эпидермис вокруг папилломы тонкий (3—5 слоев). В нежной строме отростков папилломы, имеющей широкое основание, отмечаются, особенно в верхушечных областях, расширенные кровеносные сосуды. Папиллома покрыта тонким слоем ороговевших эпидермальных клеток. В собственно коже изменения аналогичны отмеченным у предыдущих кроликов.

Таким образом, результаты опыта показывают, что фракции № 4, 5, 6 и 7 вызывают почти в одинаковой степени папилломы у

кроликов. Из-за недостаточно длительного смазывания (275 дней) возникшие папилломы подвергались после окончания смазывания обратному развитию, но можно полагать, что при продолжавшемся смазывании были бы получены стойкие опухоли.

4. Внутримышечное введение фракций белым мышам

Для внутримышечного введения с целью установления, вызывают ли некоторые фракции камерной смолы развитие саркоматозных опухолей, применялись фракции № 5, 6 и 7. Напомним, что фракция № 5 вообще не содержала определимых путем абсорбционно-спектрографического анализа количеств 3,4-бензпирена, тогда как две остальные фракции содержали 3,4-бензпирен в разных количествах.

Растворы для инъекции приготовлялись следующим образом. Бралась навеска фракции в 200 мг, которая растворялась в предварительно стерилизованном в течение 1,5 часа при температуре 150—160°С персиковом масле, взятом в количестве 10,3 мл с расчетом ввести 20 белым мышам по 0,5 мл раствора (0,3 мл предусмотрено для потерь). Фракции № 5 и 6 растворились полностью, фракция № 7 не растворилась до конца и была в агатовой ступке растерта до весьма тонкой взвеси в масле, которая легко проходила через тонкую инъекционную иглу.

Беспородным белым мышам вводилось 0,5 мл масляного раствора фракций в мышцы левого бедра. Спустя 5 месяцев после первой инъекции была повторно введена такая же доза фракций.

Исходя из содержания 3,4-бензпирена в этих фракциях, каждая мышь получила следующие количества 3,4-бензпирена (табл. 36).

Таблица 36

Количества 3,4-бензпирена, введенные белым мышам внутримышечно в растворах фракций

Фракция	Количество фракции при одном введении, мг	Содержание 3,4-бензпирена во фракциях, %	Количество 3,4-бензпирена при 1-й инъекции, мг	Общее количество введенного 3,4-бензпирена, мг
5	10	—	—	—
6	10	0,23	0,023	0,046
7	10	6,6	0,66	1,32

Всего в опыт было взято 60 мышей, по 20 животных на каждую фракцию.

При выборе способа введения были учтены данные различных авторов, вводивших канцерогенные соединения и вещества как под кожу белым мышам [М. Шир (Shear, 1938); М. Шир и Дж. Лейтер, 1941; Л. М. Шабад, 1947; Дж. Бонзер и Дж. Орр (Bonser, Orr, 1939) и др.], так и внутримышечно (В. Хюпер, 1953; В. Хюпер и Г. Канман, 1958 и др.).

Внутримышечное введение было применено из тех соображений, что масляный раствор лучше задерживается в более глубоких тканях, хотя в некоторых случаях у наших мышей раствор попадал также под кожу, и у единичных мышей некоторое количество масляного раствора даже выливалось на поверхность кожи. Кроме того, было принято во внимание, что при подкожном введении канцерогенных соединений нередко возникают не только саркоматозные опухоли, но и рак молочной железы и плоскоклеточный рак (возможно, из придатков кожи) и смешанные опухоли типа карциносарком (Дж. Бонзер и Дж. Орр, 1939), тогда как при внутримышечном введении развивается больше одних саркоматозных опухолей, чего мы пытались достигнуть.

Мыши подвергались в течение опыта периодическому осмотру. Вскрытие и гистологическая обработка производились по обычной методике.

Результаты опытов

Данные осмотров. При периодических осмотрах мышей, получавших внутримышечно масляные растворы фракций, можно было в большинстве случаев в течение первых месяцев опыта отметить наличие эластической припухлости на левом бедре в области введения раствора. Не у всех мышей эта припухлость была одинаково выражена.

Спустя 5 месяцев после введения фракций в живых осталось 20 мышей, получавших 5-ю фракцию, 19 мышей, получавших 6-ю фракцию, и 16 мышей, получавших 7-ю фракцию. Из них у ряда мышей прощупывались на месте введения фракций опухолевидные образования, часть из которых имела плотную тканевую консистенцию, часть представляла собой скопление введенного масляного раствора.

Размеры опухолевых образований достигали 2—2,5 см в поперечнике. После вторичного введения фракций наблюдение за мышами продолжалось. Наиболее крупные опухоли возникали у мышей, получавших 7-ю фракцию (рис. 32 и 33). Эти опухоли развивались также наиболее быстро. Почти такие же опухоли развивались у мышей, получавших 6-ю фракцию (рис. 31). У мышей, которым была введена 5-я фракция, на месте введения не развилось опухолей. Отмечавшиеся у этих мышей в течение

первых месяцев скопления введенного материала (в виде округлой резистентности, прощупываемой в области левого бедра) в дальнейшем подвергались рассасыванию, оставляя у некоторых животных незначительные, не разрастающиеся очаги затвердения.

Большинство мышей жило больше года после начала опыта. Зависимость продолжительности жизни от фракции трудно установить (ввиду малого количества мышей). Можно предположить, что 7-я фракция оказала более выраженное токсическое действие, так как мыши погибали несколько быстрее от этой фракции, но причиной этого может быть также развитие более крупных опухолей в более краткие сроки в этой группе.

Данные вскрытий. При вскрытии павших мышей обнаруживались различные патологические изменения, из которых наиболее выраженными были опухолевые образования на месте введения фракции.

Опухоли представляли собой в большинстве случаев округлые, нередко бугристые (рис. 33), размерами от 1,5 до 5 см в поперечнике, различной плотности образования, прорастающие в окружающие ткани и органы — **мышцы, бедренную кость,** кости таза, позвоночник, кожу и т. д. В некоторых случаях опухолевая ткань окружала полностью бедренную кость, замещая мышцу, или проникала через тазовые кости в забрюшинное пространство, но не прорастала через брюшину. На разрезе опухоли имели различную окраску, небольшие опухоли были, как правило, беловато-серыми или серовато-розовыми, крупные опухоли имели чаще всего разрез пестрого вида, отмечались, главным образом, ярко-красные, бледно-серые и желтые участки. Нередко консистенция опухолевых образований также была неоднородной, местами опухоли были плотными, напоминая сухожилье, местами дряблыми, местами даже полужидкими (распад).

Кроме опухолевых образований, возникших на месте инъекции, были обнаружены также отдаленные опухоли. Из других изменений внутренних органов можно было нередко отметить значительное увеличение печени и селезенки, а в некоторых случаях и лимфоузлов. В печени у ряда мышей отмечались мелкие множественные желтовато-серые очажки.

Вскрытию были подвергнуты все 20 мышей, которым вводилась фракция № 5, 17 мышей, которым была введена фракция № 6, и 14 мышей, получавших фракцию № 7, часть остальных мышей пала в ранние сроки без опухолей, а в части случаев трупы животных не были найдены.

Выявленные у вскрытых мышей опухоли приведены в табл. 37.

Микроскопические данные. При микроскопическом исследовании было основной задачей установить характер опухолей, возникающих у подопытных мышей, а также выяснить особенности прочих патологических изменений.

Опухоли, возникшие на месте введения фракций. Все опухоли, возникшие на месте введений фракций, за исключением одной, представляли собой саркоматозные опухоли, из которых часть имела строение, позволяющее ориентировочно установить тканевую принадлежность опухоли, большинство же саркоматозных опухолей представлялось настолько ма-

Таблица 37

Опухоли у мышей после внутримышечного введения фракций

Фракция	Количество вскрытых мышей	Количество мышей с опухолями на месте введения	Количество мышей с отдаленными опухолями легких
5	20	0	5
6	17	8	4
7	14	13	5

лодифференцированным, что не удавалось выявить, из какой ткани эти опухоли возникли. У одной мыши (№ 2015, фракция № 6) вблизи места введения фракции возник типичный рак молочной железы (рис. 117), который можно рассматривать как опухоль, возникшую на месте введения фракции, как на то указывают Дж. Бонзер и Дж. Орр (1939). Всего в данной серии опытов возникла 21 саркоматозная опухоль, из которых у 10 мышей были фибросаркомы, у 3 мышей — веретенообразноклеточные цитобластомы, а у 8 мышей — веретенообразноклеточные цитобластомы, в которых имелись в большинстве случаев участки полиморфноклеточных структур (рис. 104). У одной мыши (№ 2033, рис. 105) цитобластома имела особенно причудливые, в большинстве гигантские, клетки. Этой мыши вводилась фракция № 7 (мышь пала спустя 15 месяцев после начала опыта). Кроме опухоли на месте введения у нее были обнаружены аденома легкого и очаги экстрамедуллярного кроветворения в печени.

Как правило, отмечалось инфильтративное врастание саркоматозной ткани в окружающие ткани, в мышечную ткань (рис. 103), в подкожную соединительную ткань вплоть до эпидермиса (рис. 105) и костную ткань. На рис. 107 можно видеть остаток диафиза бедра, по обе стороны которого находится вросшая в костномозговую полость и окружающая остатки бедренной кости ткань фибросаркомы.

Часть саркоматозных опухолей, особенно крупные (размерами более 2—3 см в поперечнике), как правило, содержали некробиотические участки и очаги распада, где можно обнаружить тканевый детрит и лейкоциты в различной стадии жирового перерождения. На краю таких очагов или в краевой зоне роста сар-

коматозной опухоли нередко отмечались многочисленные кровеносные сосуды с тонкими стенками, состоящими, как правило, подобно капиллярам, из одного слоя клеток (рис. 104).

Строение саркоматозных опухолей обычно не являлось одинаковым на всем протяжении опухолей. Можно было нередко наблюдать переходы от типичных веретенообразноклеточных структур к структурам, характеризующимся резким полиморфизмом клеток, вплоть до образования гигантских клеток с причудливыми неправильной формы ядрами (рис. 106, мышь № 2021).

Метастазов саркоматозных опухолей мы не наблюдали ни у одной из 21-й мыши.

На месте введения масляного раствора фракций можно было, кроме опухолей, обнаружить характерные кистозные олеогранулемы, которые в некоторых случаях содержали единичные гигантские клетки. Как правило, эти гранулемы состояли из очень тонких тяжей соединительнотканных волокон вокруг округлых скоплений масла, причем клеточная реакция была незначительной, что свидетельствует о незначительном неспецифическом раздражающем действии введенных фракций. У мышей, получавших 5-ю фракцию, у которых на месте введения не отмечалось возникновения опухолей, такие очаги олеогранулемы гистологически изучены в 6 случаях.

Отдаленные опухоли легких. Первичные эпителиальные опухоли легких возникли во всех трех группах почти в одинаковом количестве. Эти опухоли представляли собой обычно множественные округлые очаги аденоматозного строения с различной степенью наклонности к озлокачествлению. Например, в группе мышей, получивших фракцию № 5, у 5 мышей (25%) были обнаружены первичные опухоли легких. У трех из них эти опухоли имели злокачественный характер и должны рассматриваться как раковые.

У мыши № 1993 (5-я фракция, мышь пала спустя 13 месяцев от начала опыта), можно отчетливо видеть врастание опухолевой ткани в бронх (рис. 109), причем строение клеток этой опухоли также свидетельствует о злокачественном характере. У мыши № 1996 (5-я фракция, пала спустя 16 месяцев от начала опыта), отмечается характерный инфильтративный рост опухолевых клеток небольшими группами или единичными клетками в легочную ткань (рис. 110 и 111).

В группе мышей, получавших фракцию № 6, опухоли легких отмечены у 4 мышей, из которых также у двух была диагностирована раковая опухоль. У трех мышей опухоли легких были единственными опухолями, у одной одновременно была фибросаркома на месте введения фракции.

7-я фракция вызвала опухоли легких у 5 мышей (среди которых один рак) — у всех этих мышей одновременно были саркоматозные опухоли на месте введения фракции.

Прочие патологические изменения. Кроме вышеуказанных опухолевых процессов, у значительной части мышей можно было отметить изменения внутренних органов, характерные для неопластических процессов кроветворной ткани. Так, у ряда мышей, особенно в группе 5-й фракции, в селезенке имело место разрастание кроветворной ткани, которая на значительном протяжении заменяла пульпу селезенки и вытеснила фолликулы, оставшиеся в виде незначительных скоплений лимфоидных клеток. Такие изменения отмечались нередко одновременно и в лимфатических узлах. В лимфатических узлах можно было обнаружить в некоторых случаях (например у мыши № 2005, группа 6-й фракции) прорастание ретикулярных клеток через капсулы лимфатического узла в окружающую жировую ткань (рис. 119), что можно расценивать как ретикулосаркому.

У ряда мышей в печени были обнаружены очаговые и диффузные опухолевые разрастания лимфоидной ткани, состоящие из клеток, нередко похожих на крупные ретикулярные клетки.

В селезенке можно было наряду с разрастанием обыкновенных ретикулярных и кроветворных клеток у ряда мышей отметить многочисленные гигантские клетки типа мегакариоцитов.

У значительного количества мышей отмечено разрастание экстрамедуллярной кроветворной ткани миелоидного типа, преимущественно в печени, реже в селезенке и в единичных случаях в почках. В печени можно было обнаружить небольшие очаги миелоидной ткани около сосудов (рис. 115, мышь № 1993) и более крупные очаги, в которых обнаруживались различные стадии развития лейкоцитов, начиная от крупных одноядерных малодифференцированных клеток типа промиелоцитов и кончая созревшими лейкоцитами с кольцевидным или палочковидным ядром (рис. 116). Эти очаги в ряде случаев замещали печеночную паренхиму, располагаясь в ячейках, окруженных фуксинофильными соединительнотканными волокнами.

У некоторых мышей кроветворная ткань образовалась не только вокруг и около сосудов, но и в интиме, что создавало впечатление прорастания кроветворной ткани через стенку сосуда.

Экстрамедуллярное кроветворение и разрастание ретикулярной ткани в различной степени отмечалось у значительной части вскрытых мышей, особенно в группе 5-й фракции.

Кроме этих изменений, которые можно рассматривать как вызванные действием фракций неопластические процессы, наблюдались изменения, которые трудно связать с действием канцерогенных составных частей изучавшихся фракций. Так, у значительной части мышей в клетках печени отмечалось значительное отложение жировых капелек. Возможно, что это было вызвано введением персикового масла. Особенно часто ожирение печени имело место у мышей группы 5-й фракции.

Амилоидоз селезенки и печени наблюдался очень редко.

В легких отмечались воспалительные процессы (в группе с 5-й фракцией у 6 мышей, в группе с 6-й фракцией у 3 мышей и с 7-й фракцией у 7 мышей).

Воспаления носили характер катаральных или гнойных очаговых пневмоний. Никакой связи с введенными фракциями не обнаруживалось.

Из изменений других органов следует лишь отметить, что в группе 5-й фракции в лимфатических узлах почти у половины мышей (8) был обнаружен ретикулоз, тогда как в других группах такие изменения были лишь у единичных мышей.

5. Обсуждение результатов опытов

А. Оценка действия изученных фракций

Изученные фракции камерной смолы оказали на подопытных животных весьма слабое общетоксическое действие, на что в первую очередь указывает незначительный падеж мышей, смазанных растворами фракций (табл. 31). Так, спустя 10 месяцев в группе 5-й фракции пало 3 мыши, в других на несколько мышей больше. Наиболее выраженный падеж был в группе 7-й фракции, но значительно менее интенсивный по сравнению с бензпиреновой группой. В результате удалось проследить большинство мышей в течение длительного периода и выявить наряду с опухолевыми процессами также ряд патологических изменений, которые при кратковременных опытах не встречаются (изменения кроветворной ткани). Примечательно, однако, что некоторые процессы, которые обычно имели место в других опытах, например амилоидоз, обнаруживаемый у мышей в поздние сроки опыта, в опытах с фракциями почти совсем не отмечались. Очевидно, это объясняется отсутствием у мышей в данных опытах обширных хронически протекающих язвенно-некротических процессов кожи или гнойных процессов других органов.

Местное раздражающее действие изученных фракций, выражающееся в эпиляции, было также весьма слабым.

Что касается канцерогенного действия изученных фракций, то на основании результатов опытов можно на основной поставленный в настоящей главе вопрос — имеются ли в камерной смоле из эстонского сланца фракции, обладающие канцерогенным действием, но не содержащие 3,4-бензпирена, — ответить положительно.

Опыты со смазыванием кожи мышей показали, что фракция № 5, не содержащая 3,4-бензпирена, вызывает опухоли не в меньшем количестве, чем, например, фракция № 8, содержащая 0,16% 3,4-бензпирена (в 3%-ном растворе — 0,005%), а даже является более активной по канцерогенному действию, так как вызывает больше раковых опухолей, имеющих более злокачественный характер. Первичные опухоли легких были отмечены у 5

мышей, смазанных 5-й фракцией, и у 3 мышей в группе 8-й фракции.

В опытах с внутримышечным введением 5-й фракции выявилось также ее бластомогенное действие, так как из 20 мышей у 5 развились первичные опухоли легких, среди которых было 3 рака. При этом не возникло ни одной опухоли на месте введения 5-й фракции, тогда как шестая и седьмая фракции, содержащие 3,4-бензпирен, вызвали значительное количество саркоматозных опухолей на месте инъекции. В опытах на кроликах пятая фракция вызвала так же, как и четвертая, шестая, и седьмая фракции, появление папиллом.

Все это доказывает, что пятая фракция содержит какие-то канцерогенные соединения, не являющиеся 3,4-бензпиреном и отличающиеся от последнего по характеру действия. В частности, 3,4-бензпирен вызывает у мышей при накожном и внутримышечном введении на месте воздействия одинаково часто опухоли, тогда как пятая фракция дает опухоли при накожном применении, но не вызывает местных опухолей при внутримышечном введении мышам, обуславливая в то же время при обоих способах применения возникновение отдаленных опухолей в легких.

Большинство канцерогенных углеводородов способно вызывать, подобно 3,4-бензпирену, опухоли как при накожном, так и при внутримышечном или подкожном применении(см. сводки А. Граффи и Г. Биелка, 1959; Р. Уиллиса, 1953; Л. М. Шабада, 1947, и др.).

Л. М. Шабад (1947, стр. 219) прямо указывает: «В настоящее время является уже твердо установленным, что введение под кожу того вещества, которое при смазывании кожи вызывает рак, дает саркому». Кроме этого, Л. М. Шабад подчеркивает (стр. 363), что более сильно действующие канцерогенные соединения вызывают больше отдаленных опухолей легких.

Р. Уиллис (1953, стр. 37) также подчеркивает большое значение с точки зрения выяснения природы опухолевого роста получение сарком теми же канцерогенными агентами, которые вызывают опухоли эпителиальных тканей.

В свете этих данных своеобразное действие изученной нами 5-й фракции представляет особый интерес и заслуживает внимательного дальнейшего изучения.

А. Граффи и Г. Биелка (1959, стр. 108) приводят таблицу, по которой видно, что имеются некоторые чистые (синтетические) канцерогенные соединения, которые оказывают подобное же своеобразное канцерогенное действие, как изученная нами пятая фракция, то есть вызывает опухоли при накожном применении и не обусловливают развития их на месте инъекции.

Большое количество синтетических канцерогенных углеводородов было изучено в Лондоне школой Э. Кеннеуэя и в США (М. Шир). Установлено, что 3,4-бензфенантрен и 2-метил-3,4-бензфенантрен обладают своеобразным свойством, не обуслов-

ливая опухолей на месте подкожного введения (М. Шир, Дж. Лейтер, 1941), вызывать, по данным лондонских исследователей, опухоли кожи. Авторы указывают также, что 1,2-бензантрацен и 8-метил-1,2-бензантрацен не вызывают у мышей линии А опухолей на месте введения, но обуславливают развитие опухолей легких. М. Шимкин (Shimkin, 1955) приводит сведения о 9,10-диметилантрацене, который, подобно фракции № 5, вызывал рак при накожном применении и отдаленные аденомы легких, но не обусловливал развитие сарком на месте подкожного введения.

Исходя из особенностей биологического опыта, давая спектрографическую характеристику неизвестным составным частям смолы и сравнивая их с синтетическими соединениями, имеющими подобное же своеобразное действие, существует реальная возможность найти в камерной смоле, кроме 3,4-бензпирена, новые канцерогенные соединения. Подобные исследования совместно с химиками проводятся нами в настоящее время.

Подчеркнем также, что пятая фракция включает значительную часть ароматических соединений, выделяемых из камерной смолы; по удельному содержанию эта фракция мало уступает сумме фракций, содержащих 3,4-бензпирен. С другой стороны, наши данные показывают, что эта фракция оказывает на мышей менее резкое канцерогенное действие, чем седьмая фракция или 0,2%-ный раствор 3,4-бензпирена.

Кроме 5-й фракции бластомогенным действием обладает и четвертая фракция, стоящая еще дальше от фракций, содержащих 3,4-бензпирен, чем пятая. У кроликов были получены от воздействия 4-й фракции папилломы кожи с такой же частотой, как и от 5-й, 6-й и 7-й фракций. При смазывании кожи мышей четвертая фракция не оказала сколько-нибудь значительного бластомогенного действия, вызвав в течение 568 дней лишь 2 опухоли. В этом сказывается различие чувствительности разных видов животных, на что указывали И. Беренблюм (1954), И. Хайджер и Д. Удхауз (1952) и др. Можно, таким образом, сделать вывод, что четвертая фракция содержит соединения бластомогенные для кролика, но не бластомогенные для мыши. Такую же фракцию выделили из каменноугольной смолы И. Беренблюм и Р. Шенталь (1947).

Что касается 7-й и 6-й фракций, то они оказывали на кожу кролика почти такое же действие, как четвертая и пятая фракции. Можно отметить лишь множественность папиллом, возникших у кроликов от 7-й фракции.

Не вызывает, таким образом, сомнения, что имеется различие в степени бластомогенной активности некоторых фракций камерной смолы в зависимости от вида животного.

Обращает на себя внимание, что четвертая фракция вызвала отдаленные опухоли легких у 10% мышей (у 5 мышей, из которых у 2 был рак легкого). Не исключена возможность, что в этой фракции имеются канцерогенные соединения, оказывающие из-

бирательное канцерогенное действие на легкие. На подобные факты обращал внимание уже Л. М. Шабад (1936), изучая канцерогенное действие сланцевых смол и выявив, что некоторые слабоканцерогенные для кожи смолы тем не менее вызывают у большой части мышей первичные опухоли легких.

Одной из задач было также выявить, обладают ли некоторые из полученных фракций коканцерогенным или модифицирующим действием. Изучалось совместное действие 4-й и 6-й фракции. Четвертая фракция была выбрана по той причине, что уже до опыта можно было ожидать, что она не будет обладать выраженным бластомогенным действием на белую мышь. Раствор смеси указанных фракций содержал за счет 6-й фракции 0,0035% 3,4-бензпирена, т. е. наполовину меньше, чем раствор фракции № 6. Тем не менее, канцерогенное действие смеси отнюдь не слабее действия 6-й фракции, а даже превосходит его, судя по скорости поражения опухолями (см. рис. 16) и тому факту, что смесь вызвала больше метастазирующих опухолей, чем фракция № 6, и больше отдаленных опухолей легких (у 8 мышей). Ясно, что четвертая фракция не является просто субстратом для разбавления 3,4-бензпирена, а содержит соединения, потенцирующие канцерогенное действие 6-й фракции или оказывающие коканцерогенное (или синканцерогенное) действие.

Аналогичные данные получил Шир (по П. Стейнеру, 1953), выявив, что неканцерогенные фракции креозотового масла усиливают канцерогенное действие 3,4-бензпирена.

Большое значение имеет для выяснения присутствия модифицирующих соединений вопрос, обладает ли фракция, содержащая основное количество 3,4-бензпирена, особыми свойствами по сравнению с раствором синтетического 3,4-бензпирена такой же концентрации. Для выяснения этого были поставлены сравнительные опыты. 50 мышей смазывали 3%-ным раствором 7-й фракции, содержащим 0,2% 3,4-бензпирена, и такое же количество мышей — 0,2%-ным раствором синтетического бензпирена.

Сравнивая результаты изучения канцерогенного действия указанных растворов (табл. 34 и рис. 16), можно видеть, что оба раствора вызвали у одинакового количества мышей опухоли, среди которых было также одинаковое количество злокачественных опухолей. Значительно отличались, однако, скорость возникновения опухолей и продолжительность жизни мышей в обеих группах.

Из табл. 33 видно, что 3,4-бензпирен вызвал к 108 дню опыта опухоли у 10 мышей, тогда как седьмая фракция дала лишь на 151-й день опухоли только у 2 мышей. 100% опухолей (по формуле Г. Рейссига) было в бензпиреновой группе уже спустя 273 дня, тогда как седьмая фракция обусловила на месяц позже (на 303-й день) развитие опухолей только у 74,4% мышей, способных получить таковые, а 100% опухолей седьмая фракция вызвала лишь на 469-й день (т. е. на 200 дней позже).

Вызванные 3,4-бензпиреном опухоли отличались также более быстрыми темпами роста — опухоли скорее становились крупными ороговевшими образованиями и чаще подвергались некрозу. Это и являлось причиной более быстрой гибели животных в бензпиреновой группе. Очевидно, по этой же причине в этой группе не было обнаружено ни одного случая отдаленных опухолей — рака или аденомы легкого, которые развиваются, как показали результаты в других группах опыта, в более поздние сроки.

Учитывая, что оба раствора содержали 0,2% 3,4-бензпирена, эти различия не представляется возможным объяснить разницей действия этого канцерогена.

Во-первых, можно допустить, что фракция № 7 содержит, кроме 3,4-бензпирена, соединения, обладающие антиканцерогенным действием или снижающие активность 3,4-бензпирена. Для выяснения этого важного с теоретической и практической стороны вопроса необходимо разделить седьмую фракцию на отдельные индивидуальные соединения или узкие фракции, с которыми следует поставить опыты на животных, используя комбинации полученных фракций с одинаковыми дозами 3,4-бензпирена.

Во-вторых, можно предполагать, что в 7-й фракции содержатся соединения, дающие при спектральном анализе спектр поглощения, похожий на спектр 3,4-бензпирена. В таком случае могла произойти ошибка в определении содержания 3,4-бензпирена в 7-й фракции, и эта фракция содержала не 0,2%, а меньше этого канцерогенного соединения. Доказательств этому сейчас не имеется. Проверка этого предположения различными химическими и физическими методами, в основе которых должно быть очень далеко идущее хроматографическое фракционирование разными элюентами, а также предложенный П. П. Дикуном (1959) метод уточненного флуоресцентно-спектрального анализа и другие способы, имеют большое практическое значение для устранения возможных ошибок при определении содержания 3,4-бензпирена обычными методами спектрального анализа.

Предположение о наличии в седьмой фракции соединений, снижающих канцерогенное действие 3,4-бензпирена, представляется нам наиболее вероятным, так как неоднократно описывалось подобное действие, в частности, слабых канцерогенных соединений на сильные.

Так, И. Беренблюм (1954), анализируя подробно явления коканцерогенеза и антиканцерогенеза, отмечает, что неканцерогенные и слабоканцерогенные углеводороды, если их применять одновременно с сильным канцерогенным веществом, тормозят развитие опухолей. Е. Каудри (Cowdry, 1958, табл. 29) приводит также данные разных исследователей, доказавших торможение развития опухолей при совместном применении сильнодействующего и менее активного канцерогенного соединения, и подчеркивает, как трудно разобраться во взаимодействии двух канцерогенных агентов.

П. Стейнер (1955) установил, что 1,2,5,6-дибензантрацен и 1,2-бензантрацен вместе оказывали при подкожном введении менее выраженное канцерогенное действие, чем 1,2-бензантрацен один, тогда как 3,4-бензпирен не усиливал действия 1,2-бензантрацена.

Т. Хилл и соавторы (Hill, Stanger, Pizzo, Riegel, Wartmann, 1952) установили уже ранее, что особенно 1,2,5,6-дибензантрацен и в меньшей степени 3,4-бензпирен и 20-метилхолантрен удлиняют латентный период появления опухолей на коже мышей при воздействии 9,10-диметил-1,2-бензантраценом, причем количество возникших у одной мыши опухолей не изменялось.

Эти данные позволяют считать, что во фракции № 7 имеются также другие канцерогенные или модифицирующие соединения помимо 3,4-бензпирена.

Нерешенным остается вопрос, содержат ли фракции № 6 и 8, кроме 3,4-бензпирена, также другие канцерогенные соединения. Очевидно, в 6-й фракции такие соединения должны содержаться, так как при сравнивании результатов группы 6-й фракции и группы 8-й фракции (содержание 3,4-бензпирена в них нерезко отличается — в растворе 6-й — 0,007%, а в растворе 8-й фракции — 0,005%) можно отметить значительное различие. Особенно это касается не столько числа возникших опухолей (табл. 33), сколько характера опухолей. Так, восьмая фракция вызвала только 3 случая рака (среди 14 опухолей кожи), которые все имели наиболее доброкачественный характер (ороговевающие раки) и не дали ни у одной мыши метастазов, тогда как шестая фракция вызвала 11 раков (из 15 опухолей), среди которых было 7 ороговевающих и 4 менее дифференцированных раков, и у двух мышей были обнаружены метастазы (у одной в легкие, у другой в легкие и лимфатический узел одновременно).

Для выяснения, содержит ли фракция № 6 другие канцерогенные соединения, необходимо эту фракцию также разделить дальше на более узкие фракции, которые следует испытать в опытах на животных. Если исходить из минимальной дозы 3,4-бензпирена, оказывающей канцерогенное действие, то этот вопрос решить трудно, главным образом по той причине, что разные линии и разводки мышей отличаются по степени чувствительности к канцерогенным соединениям (И. Беренблюм, 1954, и др.). Так, например, Г. Эндеруонт и Дж. Эджкомб (1956) указывают, что от 3-метилхолантрена развиваются папилломы раньше и в большем количестве у линии I, а у линии C_{57} черные опухоли развиваются позже и с меньшей частотой, чем в остальных шести изученных линиях (см. также гл. III, раздел 3, табл. 30).

Имеются многочисленные сведения о минимальных дозах 3,4-бензпирена, вызывающие возникновение опухолей.

По данным И. Беренблюма (1954), при однократном подкожном введении 0,5 мг 3,4-бензпирена у 100% мышей линии C_3H возникают опухоли.

Наименьшая эффективная доза 3,4-бензпирена в трикаприлине составляет 0,00195 мг (опухоли возникали у 2,87% подопытных животных).

По Э. Уайндеру, Л. Фрицу и Н. Ферс (1957) Готтшалк установил, что 0,0004 мг 3,4-бензпирена является минимальной дозой, при которой возникали подкожные опухоли.

Для получения опухолей кожи нужно, как считает И. Беренблюм, в 50 раз больше канцерогена, чем при введении под кожу (не указывается какого).

По Э. Уайндеру, Л. Фрицу и Н. Ферс (1957) для гибридов мышей CAF_1 минимальной концентрацией 3,4-бензпирена в ацетоне, при которой появляются опухоли кожи, является 0,001%.

И. Беренблюм и Р. Шенталь (1943) приводят данные опытов И. Беренблюма (1941), по которым 0,05%-ный раствор 3,4-бензпирена дал только три опухоли кожи у 102 переживших мышей после 20-недельного смазывания кожи.

Можно принять по И. Беренблюму (1954) за оптимальную дозу канцерогена при накожном применении 3 мг и за минимальную дозу 0,05 мг, хотя у автора нет указаний, что речь идет именно о 3,4-бензпирене, а из опытов Дж. Орра (1938) известно, например, что 1%-ный раствор 3,4-бензпирена действует приблизительно столь же активно, как 0,3%-ный раствор метилхолантрена на кожу мышей.

Исходя из этих данных, можно утверждать, что в наших опытах в группах 6, 8-й и смеси 4-й и 6-й фракций мыши при смазывании получали 3,4-бензпирен в количествах, колеблющихся между оптимальной и минимальной дозой, а в бензпиреновой группе и группе 7-й фракции — в дозах, превышающих оптимальные (см. табл. 38). При внутримышечном введении мыши в наших опытах получали в группе 6-й фракции почти оптимальную дозу, а в группе 7-й фракции — значительно больше.

Как видно, на основании литературных данных о минимальных дозах 3,4-бензпирена не удается выяснить, содержат ли наши фракции, в которых был определен 3,4-бензпирен (№ 6, 7, 4+6, 8), кроме последнего, другие канцерогенные соединения, так как канцерогенное действие можно приписать наличию 3,4-бензпирена, хотя у нас и имеются некоторые косвенные данные, позволяющие предположить содержание других активных соединений (см. выше). Для окончательного решения этого вопроса надлежит провести дальнейшие исследования с более узкими фракциями или индивидуальными соединениями.

Оценивая канцерогенное действие фракций камерной смолы, необходимо подчеркнуть, что по сравнению с цельными продуктами переработки сланца, в первую очередь с камерной смолой, котельным топливом и разведениями камерной смолы, можно отметить большую разницу.

Опухоли возникали под воздействием цельных продуктов значительно быстрее, срок появления первых опухолей был короче, у мышей, кроме опухолей, обнаруживались разнообразные процессы, вызванные местным раздражающим (некротическим) и общетоксическим действием. Фракции вызывали опухоли медленнее, даже седьмая фракция, содержавшая 0,2% 3,4-бензпирена. Вместе с тем в опытах с фракциями чаще появлялись от-

Таблица 38

Дозы 3,4-бензпирена в различных группах опытов с фракциями камерной смолы в сравнении с данными литературы

Способы применения	Фракция	В данных опытах		По данным литературы				Авторы
				Оптимальная		Минимальная		
		Концентрация	Общая доза, мг	Концентрация	Доза, мг	Концентрация	Доза, мг	
Накожное применение	6	0,007	0,193		3		0,05	Беренблюм (1954)
	7	0,2	5,544			0,05		Беренблюм (1941)
	8	0,005	0,139					Уайндер и соавторы (1957)
	4+6	0,0035	0,096			0,001		
	3,4-бенз-пирен	0,2	5,544					
Подкожное (внутримышечное) введение	6	—	0,046		0,06		0,00195	Беренблюм (1954)
	7	—	1,32				0,0004	Готтшалк (Gottschalk, 1942)

даленные опухоли легких, а также гиперпластические и неопластические процессы кроветворной ткани, которые в более кратковременных опытах со сланцепродуктами встречались редко.

По-видимому, есть основания считать, что цельные смолы наряду с токсическими и раздражающими веществами содержат соединения, ускоряющие появление опухолей кожи.

Б. Некоторые вопросы морфологии изученных опухолей

При морфологическом изучении возникших у животных в данных опытах опухолей и иных патологических процессов удалось сделать ряд наблюдений, заслуживающих определенного внимания.

Опухоли, отмеченные у мышей, можно разделить на индуцированные и спонтанные, причем представляет интерес рассмотреть эти опухоли соответственно способу применения канцерогенного агента (фракции).

При смазывании кожи белых мышей индуцированные опухоли возникали как на месте воздействия фракций (эпителиальные опухоли кожи и мастоцитомы кожи), так и в отдаленных органах (опухоли легких).

При внутримышечном введении фракций индуцированные опухоли возникали также на месте введения (саркоматозные опухоли) — и в отдаленных органах (аденомы и рак легкого).

В качестве спонтанных опухолей следует рассматривать слу-

чаи рака молочной железы и, очевидно, также лимфоидные опухоли и ретикулосаркомы.

Эпителиальные опухоли кожи по своей морфологии ничем не отличаются от опухолей, возникающих в результате смазывания кожи мышей различными смолистыми продуктами или чистыми соединениями, обладающими канцерогенными свойствами и описанных в работах многочисленных авторов. Эти опухоли были также совершенно идентичные тем, которые нами наблюдались в других наших опытах. Следует лишь затронуть несколько особенностей.

В связи с тем, что ряд фракций вызывал опухоли по истечении сравнительно длительного латентного периода (фракции № 5, 6, 8, 4+6), отмечалось и сравнительно медленное развитие опухолей, то есть длительное существование папиллом без перехода их в злокачественные опухоли.

По степени злокачественности возникшие раковые опухоли не отличались от раков, изученных в других опытах. Можно даже отметить значительное количество мышей с метастазами рака, которые были у 14 мышей при наличии 80 мышей с злокачественными опухолями из общего количества 133 мышей, пораженных опухолями. У двух мышей эти метастазы имели необыкновенно большие размеры (в легких). Немало было также случаев неороговевающего рака. Вместе с тем обращает на себя внимание почти полное отсутствие веретенообразноклеточных цитобластом, которые отмечались нами в предыдущих опытах. Только у одной мыши опухоль имела частично строение цитобластомы. В опытах с котельным топливом среди 12 злокачественных эпидермальных опухолей было 6 цитобластом, из которых часть содержала небольшие участки плоскоклеточного рака. Учитывая, что котельное топливо могло содержать не более 0,1—0,2% 3,4-бензпирена, а седьмая фракция и раствор чистого 3,4-бензпирена содержали 0,2% 3,4-бензпирена, можно считать, что не это соединение является причиной развития веретенообразноклеточных опухолей. Так как применялись беспородные мыши из того же питомника, не могло быть и различия в восприимчивости. Продолжительность периода смазываний была также приблизительно одинаковой (общее количество 80—70 смазываний). Остается предположить, и это представляется нам единственным объяснением, что котельное топливо (а также камерная смола, обесфеноленная камерная смола и смола установки с твердым теплоносителем, вызвавшие тоже цитобластомы) содержат какие-то вещества, усиливающие действие канцерогенных соединений в том направлении, что развиваются опухоли с более низкой степенью дифференцированности. Не исключена возможность, что цитобластомы вызваны каким-то определенным соединением или комбинацией различных соединений. Примечательно, что 0,2%-ный раствор чистого 3,4-бензпирена не вызвал ни у одной мыши (всего у 33 мышей из 50 были опухоли) развития цитобла-

стом, хотя злокачественные опухоли, возникшие у 23 мышей, имели очень большие размеры, часто подвергались распаду и у двух мышей дали метастазы.

Индуцированные эпителиальные опухоли кожи, возникшие в наших опытах у кроликов, представляют собой, как уже отмечено, папилломы, подвергавшиеся обратному развитию после окончания смазываний.

Можно считать, что у кроликов развились истинные индуцированные опухоли. У кроликов, не подвергавшихся смазыванию, таких спонтанных опухолей мы не отмечали. По данным В. Фишера и И. Кюль (1958), у кроликов встречаются очень редко спонтанные опухоли кожи. Одна из таких опухолей — перевиваемый плоскоклеточный рак мошонки — явилась исходной для известного опухолевого штамма — опухоли Браун-Пирса. Шоповская папиллома и фиброматоз кролика рассматриваются как «вирусные» опухоли.

Следует, однако, учесть указания Л. М. Шабада (1947, стр. 21—22), что у кроликов могут легко возникать папилломатозные разрастания, подвергающиеся обратному развитию, причиной которых могут быть разные раздражающие факторы. В наших опытах папилломы кроликов прогрессировали в течение всего периода смазывания и начинали постепенно исчезать лишь после прекращения смазывания, что позволяет считать, что эти опухоли, вероятно, развивались бы дальше при продолжении смазывания. Что касается морфологии папиллом, то они имели типичное строение и не походили на реактивные разрастания эпителия.

Факт обратного развития папиллом у кроликов можно рассматривать как одно из доказательств возможности регрессии доброкачественных неопластических процессов. Рассасывание папиллом у кроликов и мышей при раннем прекращении смазываний отмечали многочисленные авторы (А. Лейч, 1922; Л. М. Шабад, 1947; Н. Н. Петров, 1958, и др.).

В качестве индуцированных опухолей, развивающихся на месте воздействия канцерогенного вещества, следует рассматривать отмеченные нами у мышей в данных опытах и у ряда мышей в предыдущих опытах (IV глава) опухоли из тучных клеток — мастоцитомы.

Относительно мастоцитом в литературе имеются очень скудные данные. Х. Тамашке (1955), А. Клаудмен (1956), Х. Горн и Г. Стюарт (Horn, Stewart, 1952), описывая спонтанные опухоли главным образом у беспородных мышей, вообще не упоминают опухолей из тучных клеток. Р. Уиллис (1953) описывает два случая мастоцитом у собак, причем в первом издании своего руководства (1949) он называет эти опухоли еще базальноклеточными опухолями. В. Фишер и И. Кюль (1958, стр. 145), указывая, что у собак подобные опухоли описаны, считают скопление тучных клеток у мыши при введении канцерогенных агентов ре-

активным явлением, но не истинными опухолями. М. Дерингер и Т. Данн (Deringer, Dunn, 1947) описывают пять случаев опухолевого разрастания тучных клеток у мышей, причем у большинства мышей тучные клетки в виде различной величины скоплений были найдены в разных внутренних органах, но не в коже. У одной мыши тучные клетки располагались в лимфатическом узле также рядами, как в некоторых подкожных мастоцитомах у наших мышей. Т. Данн (1954), отмечая, что истинные опухоли из тучных клеток очень редки, сообщает об обнаружении их у одной мыши в вилочковой железе, а у другой — в селезенке и печени.

О спонтанных мастоцитомах кожи мышей в доступной литературе не удалось найти данных, но имеются единичные сообщения о мастоцитомах кожи у мышей, смазанных канцерогенными продуктами. Первым сообщением об индуцированной мастоцитоме кожи у белой мыши является описание Г. Шройса (Schreus, 1923), который указывает на очевидную связь этой опухоли, которую он считает истинной бластомой, со смазыванием каменноугольной смолой. Об опухолях из тучных клеток у мышей, смазанных каменноугольной смолой, кратко упоминает и Б. Липшютц (1923).

Ч. Туорт и Дж. Туорт (1930) и Дж. Туорт и Ч. Туорт (1932) указывают, что «маленькие, видимые глазом опухоли, состоящие целиком из тучных клеток, могут часто наблюдаться, но они, очевидно, не имеют большого практического значения» и описывают 4 случая массивной инфильтрации тучными клетками печени и селезенки, подчеркивая, что, хотя это не злокачественные опухоли в смысле рака, они, очевидно, приводили мышей к гибели. Эти авторы упоминают также, что скопления тучных клеток в субэпидермальных тканях мышей, смазанных канцерогенными маслами и особенно смолами, отмечены всеми авторами, изучавшими эти вопросы. Интересно одно из первых описаний реакций соединительной ткани при канцерогенезе Р. Бириха (Bierich, 1922), который отмечает, что тучных клеток меньше всего при воздействии мышьяка, больше после облучения рентгеновыми лучами и еще больше при смазывании канцерогенной смолой и что в первой стадии развития опухоли тучных клеток много, в дальнейшем, при разрастании рака вглубь, тучные клетки исчезают. Специально изучали роль тучных клеток в экспериментальном канцерогенезе кожи У. Крэмер и У. Симпсон (1944), которые приписывают тучным клеткам защитные свойства против эпидермальных опухолей и говорят о двух случаях крупных скоплений тучных клеток, которые они называют «так называемыми мастоцитомами».

В. Фишер и И. Кюль (1958) также отмечают, что при нанесении канцерогенных веществ на кожу часто отмечается обильное опухолевидное скопление тучных клеток.

Л. М. Шабад (1947, стр. 167) кратко упоминает, что при сма-

зывании кожи мышей дегтем в подэпителиальной ткани можно обнаружить много тучных клеток и что иногда наблюдаются очаги размножения их, представляющие собой своеобразные фолликулы из тучных клеток.

Т. Данн и М. Поттер (Dunn, Potter, 1957) описывают один случай подкожной мастоцитомы у мыши DBAF-2 (самца) после смазывания кожи 0,2%-ным раствором метилхолантрена. Опухоль удалось трансплантировать. Клетки опухоли содержали мало метахроматических зерен неодинаковой величины и интенсивности окраски. Очаги опухоли имелись также в лимфатических узлах, печени и селезенке. В ходе трансплатации была получена асцитная форма опухоли, в которой было много клеток с кольцевидным ядром (как у лейкоцитов). Такие клетки были авторами также обнаружены в солидных перевивных мастоцитомах и в клетках асцитической формы ретикулосаркомы.

Дж. Ферс, П. Хаген и Ю. Гирш (Furth, Hagen, Hirsch, 1957), также описывают подкожную мастоцитому у мыши, возникшую после общего облучения рентгеновыми лучами и удаления надпочечника, обладающую способностью перевиваться и содержащую значительные количества гистамина, гепарина и других биологически активных соединений.

Учитывая, что мастоцитомы кожи мыши до сих пор не рассматриваются как индуцируемые опухоли и что они, по нашему мнению, при достаточном внимании могут быть нередко обнаружены у мышей, смазанных канцерогенными продуктами, а также учитывая возросший за последние годы интерес к биологически активным тучным клеткам и опухолям из них, нам представляется целесообразным кратко коснуться морфологии обнаруженных в наших опытах опухолей из тучных клеток и затронуть в связи с этим несколько общих вопросов.

Характерной особенностью строения наиболее дифференцированных мастоцитом кожи белой мыши можно считать расположение квадратных или ромбических тучных клеток довольно правильными рядами параллельно поверхности эпидермиса (рис. 92, 97). Клетки имеют одинаковой величины и строения округлые или чуть овальные ядра, в которых хроматина обычно несколько меньше, чем в обыкновенных тучных клетках. Опухолевые клетки отличаются от обычных неодинаковой величиной зерен (рис. 94). Что касается квадратной или ромбической формы клеток, то это наиболее выражено в опухолях, где они расположены правильными рядами (рис. 92, 97). В других опухолях, в которых такое расположение клеток не отмечается (рис. 99), клетки походят на обыкновенные тканевые тучные клетки, имея округлую или полигональную форму. Края опухоли обычно резко очерчены, но в сторону эпидермиса происходит инфильтрирующий рост мастоцитомы — опухолевые клетки расположены между тяжами предсуществовавших коллагеновых волокон и подходят

вплотную к эпидермису, который не проявляет никаких признаков ответной реакции в виде гиперплазии.

От описываемых многими авторами и многократно наблюдавшихся нами обильных (даже опухолевидных) скоплений тканевых тучных клеток мастоцитомы отличаются тем, что состоят исключительно из тучных клеток и очень нежных соединительнотканных волоконец, тогда как в скоплениях тучных клеток всегда имеются различные другие соединительнотканные клетки (гистиоциты, лейко- и лимфоциты, фибробласты и т. д.).

Доказательством истинного опухолевого характера описываемых нами доброкачественных мастоцитом является почти полная тождественность их строения с типичными мастоцитомами, описываемыми весьма часто у собак [Ф. Блум (Bloom, 1942); К. Хэд (Head, 1958); Г. Штюнци (Stünzi, 1955) и др.]. М. Оркин и Р. Шварцманн (Orkin, Schwartzmann, 1959) приводят микрофотографию типичной мастоцитомы собаки (рис. 7), на которой ясно видно, что опухоль составлена из одних тучных клеток более или менее квадратной формы, расположенных правильными рядами (рис. 95). Картина полностью совпадает с морфологией части мастоцитом, описываемых нами (рис. 92, 94, 97, 98).

В одном случае в данной серии и в одном случае в опытах с разведениями камерной смолы, мастоцитома имела другой характер, представляя собой менее дифференцированную форму опухоли. Клетки этой опухоли имели неодинаковую форму и величину, ядра были различных размеров и формы — от округлой до почковидной — и окрашивались ядерными красками неодинаково интенсивно (рис. 100). В клетках можно было лишь с трудом обнаружить путем элективной окраски специфические зерна, причем в некоторых участках опухоли клетки были полностью лишены зерен, в других участках содержали редкие небольших размеров, но отчетливо видные зерна (рис. 101). Характерное расположение опухоли — вплотную под эпидермисом, особенности инфильтративного роста в направлении к эпидермису и общий вид опухолей не оставляли сомнений в том, что в данных случаях также имеется мастоцитома, но в значительно менее дифференцируемой форме.

На основании морфологии мастоцитом, совпадающей с описываемыми в литературе картинами, и учитывая, что нами часто наблюдались также неопухолевые скопления тучных клеток, мы считаем несомненным истинный бластоматозный характер наблюдавшихся нами мастоцитом. Основным доказательством опухолевой природы описанных нами мастоцитом является наличие разных по степени зрелости и по морфологии опухолей. При неопухолевой гиперплазии типа центров размножения (фолликулов, Л. М. Шабад, 1947) тучные клетки должны бы иметь характер обычных тканевых тучных клеток и такие центры раз-

множения имели бы, подобно лимфатическим фолликулам, одинаковое строение.

Причисление мастоцитом к индуцированным опухолям кожи расширяет количество видов опухолей кожи, вызываемых канцерогенными агентами, и следует, по нашему убеждению, считать обоснованным, хотя ряд авторов [Х. Хамперл, 1956; Г. Домагк (Domagk, 1956); В. Фишер и И. Кюль, 1958; Л. М. Шабад, 1947, и др.] и не упоминают среди индуцированных опухолей кожи мастоцитом. Р. Уиллис (1953, стр. 35) перечисляет в качестве индуцированных опухолей только плоскоклеточные папилломы и рак, а также базальноклеточный рак, дермальные саркомы и меланомы (у собак и у мышей).

Мастоцитомы возникали во всех случаях в коже мышей в области смазывания, обычно лишенной придатков кожи (следовательно и шерсти). Представляется очевидным, что мастоцитомы могут возникнуть в участках, где по каким-либо причинам имеется скопление тучных клеток и где они, по всей вероятности, проявляют повышенную биологическую активность.

По-видимому, канцерогенный агент проникает через неповрежденный эпидермис (дефектов эпидермиса мы не отмечали ни разу) в собственно кожу и подкожную ткань, вызывая возникновение истинной опухоли из тучных клеток.

Механизм возникновения мастоцитом заслуживает, по нашему мнению, внимания и дальнейшего изучения, так как имеется ряд концепций, по которым причиной эпидермальных опухолей кожи является первичное поражение канцерогенным агентом подкожной мезенхимы, после чего начинается опухолевое разрастание эпидермиса из-за нарушения обменных корреляций между эпителием и соединительной тканью [Р. Шобер, 1951; Г. де Гаэтани (de Gaetani, 1957, 1958); Г. Вернони (Vernoni, 1958); А. Фромме, Fromme, 1953, и др.). При объяснении возникновения мастоцитом подобные концепции следует, несомненно, расширить и говорить уже о нарушениях обменных взаимоотношений между соединительной тканью, как целым, и одним из ее компонентов — тучными клетками. По-видимому, изучение причин и механизмов возникновения мастоцитом сможет развить и общие, принципиальные вопросы генеза опухолей.

Среди индуцированных опухолей привлекают внимание отдаленные опухоли легких, возникшие у смазанных фракциями мышей. Количество опухолей легких в этих опытах невелико — у 22 мышей из 400, у 6 мышей рак, у 16 аденомы. Все же в группах 5-й и 7-й фракций частота опухолей легких составляла почти 10%, а в группе 4-й фракции даже 12%, что значительно превышает частоту, отмечаемую для спонтанных опухолей легких у беспородных мышей (Г. Магнус, 1939; Дж. Туорт и Ч. Туорт, 1932; Л. М. Шабад, 1947; М. Шимкин, 1955, и др.).

В опытах с внутримышечным введением фракций наблюда-

лись индуцированные саркоматозные опухоли, развивавшиеся на месте введения фракций, и отдаленные опухоли в легких.

Саркоматозные опухоли (всего у 21 мыши) имели только у 10 мышей строение, позволяющее с некоторой степенью вероятности определить тканевую принадлежность опухолей — происхождение из соединительнотканных клеток. Такие опухоли нами названы фибросаркомами. В остальных 11 случаях пришлось ограничиться названием цитобластомы. Определение гистогенеза саркоматозных опухолей, возникающих при подкожном введении канцерогенов, нередко представляет большие затруднения (Л. М. Шабад, 1947, и др.). Дж. Бонзер и Дж. Орр (1939), приводя довольно подробный морфологический анализ 160 опухолей, возникших у белых мышей в подобных опытах, ограничиваются общим названием «саркома» и высказывают лишь неопределенные предположения об их гистогенезе. Л. М. Шабад (1947) перечисляет среди саркоматозных опухолей, вызванных подкожным введением чистых канцерогенов, фибросаркомы, миосаркомы, веретенообразноклеточные саркомы и др.

Интересно отметить, что мы ни в одном случае не находили метастазов саркоматозных опухолей, вызванных внутримышечным введением фракций. Очевидно, эти опухоли, хотя их и правильно в некоторых случаях называть цитобластомами, чем-то отличаются от цитобластом, возникших от действия котельного топлива, камерной смолы и других продуктов на кожу (глава IV). Последние опухоли давали необыкновенно распространенные метастазы.

Индуцированные опухоли легких (как аденомы, так и злокачественные эпителиальные опухоли) встречались при внутримышечном введении значительно чаще, чем при смазывании кожи (25—35% от вскрытых мышей). По морфологическому строению эти опухоли ничем не отличались от наблюдавшихся нами в других опытах и описанных многочисленными авторами (Г. Магнус, 1939; Л. М. Шабад, 1947, и др. — см. гл. III).

Утверждая, что опухоли легких в наших опытах являются индуцированными, следует сделать оговорку. Учитывая, что такие же опухоли встречаются и у интактных мышей как спонтанные, правильнее, по-видимому, согласно мнению большинства авторов, говорить об увеличении частоты спонтанных опухолей канцерогенными факторами. Принципиального различия, очевидно, не существует, так как в большинстве случаев как индуцированных, так и спонтанных опухолей имеет место комбинированное действие разнообразных канцерогенных факторов, которые нами в большинстве не учитываются (см. гл. VII).

Как в опытах со смазыванием мышей, так и при внутримышечном введении были отмечены единичные случаи опухолей, которые следует рассматривать как спонтанные — это в первую очередь рак молочной железы, который встречается с частотой, не превышающей частоту у контрольных мышей из того же пи-

томника (2% — см. гл. III, раздел 3). Можно сделать вывод, что примененные нами фракции не обладают свойством увеличивать частоту спонтанных опухолей молочной железы.

В качестве спонтанных опухолей следует рассматривать также наблюдавшиеся нами единичные случаи ретикулосаркоматозных опухолей (лимфатической железы, легких и др. органов) и лимфоцитарные опухоли. Не углубляясь в очень сложные вопросы опухолей кровеносной ткани у белых мышей, укажем лишь, что, по данным В. Фишера и И. Кюль (1958), Т. Данн (1954) и др. авторов, ретикулосаркомы встречаются приблизительно также редко у нормальных мышей.

Весьма трудно бывает отличить, как указывают В. Фишер и И. Кюль (1958), гиперпластические и неопластические процессы кроветворной ткани, имеющие характер диффузных разрастаний в разных органах.

В наших опытах обнаруживались ретикулоз селезенки и лимфатических узлов, а также экстрамедуллярный миелопоэз в печени и в селезенке. Очевидно, эти изменения в большинстве случаев не следует причислять к опухолевым, отличительной чертой которых является по А. Клаудмену (1956), В. Фишеру и И. Кюль (1958) и другим авторам наличие в очагах лейкопоэза только незрелых клеток миелоидного ряда. Как правило, мы находили в очагах экстрамедуллярного миелопоэза как незрелые, так и зрелые формы гранулоцитов. Очевидно, эти гиперпластические реактивные разрастания кроветворной ткани, которая у мышей является весьма лабильной, следует рассматривать как результат воздействия канцерогенных фракций. Об этом свидетельствуют также редкое обнаружение подобных изменений у контрольных мышей.

Как указывают В. Фишер и И. Кюль (1958), такие реакции наблюдаются нередко в опытах с канцерогенными веществами.

Следует, впрочем, иметь в виду, что в опытах со смазыванием мышей мы растворяли изучаемые фракции в бензоле, который является известным агентом, вызывающим миелоидную лейкемию или лейкомоидную реакцию (В. Хюпер, 1942, и др.). Ввиду того, что мы специально не ставили себе задачу выяснить роль изученных фракций в возникновении неопластических или гиперпластических реакций кроветворной ткани, мы не проводили контрольных смазываний бензолом. Учитывая же, что введенные внутримышечно фракции растворялись в персиковом масле и вообще не содержали бензола, но все же вызывали разрастания кроветворной ткани, можно полагать, что сами фракции являлись причиной отмеченных изменений.

В. О связи между содержанием 3,4-бензпирена и канцерогенным действием

Результаты опытов, проведенных с фракциями камерной смолы, в частности сравнительных опытов со смазыванием кожи мышей растворами разных фракций и 3,4-бензпирена, позволяют нам рассмотреть чрезвычайно важный для практики, в частности для обоснования профилактических мероприятий, а также представляющий значительный теоретический интерес вопрос о связи между содержанием 3,4-бензпирена и канцерогенной активностью продуктов различного состава.

Точка зрения, что количество 3,4-бензпирена, определимое в том или ином смолистом продукте, выражает и степень канцерогенной активности данного продукта, высказывалась неоднократно, как указывает К. Бауер (Bauer, 1949). Г. Мишер, Ф. Алмази и Ф. Цеендер (1942), изучая этот вопрос специально, пришли к такому же заключению. В дальнейшем накопился фактический материал, свидетельствующий о наличии в канцерогенных смолах кроме 3,4-бензпирена и других канцерогенных составных частей (И. Беренблюм и Р. Шенталь, 1943, 1947; Р. Шенталь, 1958; Н. Быу-Хой, 1958; В. Хюпер и Г. Канман, 1958, и др.).

Проведенные нами опыты дополняют существующие в литературе данные, указывая на наличие в камерной смоле из эстонских сланцев также других канцерогенных соединений, кроме 3,4-бензпирена.

Этот вывод подтверждается и нашими данными о действии разных фракций камерной смолы на кожу кролика. Фракции, содержавшие разные количества и вообще не содержавшие 3,4-бензпирена, оказывали почти одинаковое (или очень близкое по степени выраженности) бластомогенное действие на кролика.

Все это указывает в первую очередь на то, что отсутствие 3,4-бензпирена отнюдь не означает отсутствия канцерогенного действия как на мышь, так и на кролика. Более того, создается впечатление, что, кроме 3,4-бензпирена, являющегося наиболее активным канцерогеном для мышей, но не для кроликов или других видов животных, существуют другие канцерогенные соединения, обладающие более универсальным действием на разные виды животных. Об этом свидетельствуют данные У. Смита, Д. Сандерлэнда и К. Сугиура (1952) и К. Сугиура, Д. Сандерлэнда и У. Смита (1956) о канцерогенном действии на мышей, кроликов и макак резусов американских нефтепродуктов, не содержащих 3,4-бензпирена. О канцерогенном действии на человека английских нефтяных минеральных масел, также не содержащих 3,4-бензпирена, имеются такие же убедительные данные (см. гл. I).

На основании результатов наших опытов можно, кроме этого, прийти к выводу, что канцерогенные продукты из эстонского сланца, содержащие одинаковые количества 3,4-бензпирена,

оказывают на подопытных мышей канцерогенное действие — различное по степени активности.

Если сравнить результаты опытов с 0,2%-ным раствором чистого 3,4-бензпирена, с 7-й фракцией, содержащей также 0,2% 3,4-бензпирена, и с обесфеноленной камерной смолой, в которой определено (П. П. Дикун) такое же содержание 3,4-бензпирена, то разница в действии этих продуктов (см. рис. 17) не вызывает никакого сомнения. Более того, сравнивая эти кривые с кривыми, полученными в опытах с цельной камерной смолой (содержит 0,1% 3,4-бензпирена) и с ее 15%-ным разведением (0,02—0,03% 3,4-бензпирена), мы видим, что даже эти продукты, содержащие в одном случае наполовину меньше, а в другом случае почти в 10 раз меньше 3,4-бензпирена, чем 0,2%-ный раствор 3,4-бензпирена или седьмая фракция, оказывают значительно более выраженный канцерогенный эффект при более коротком латентном периоде.

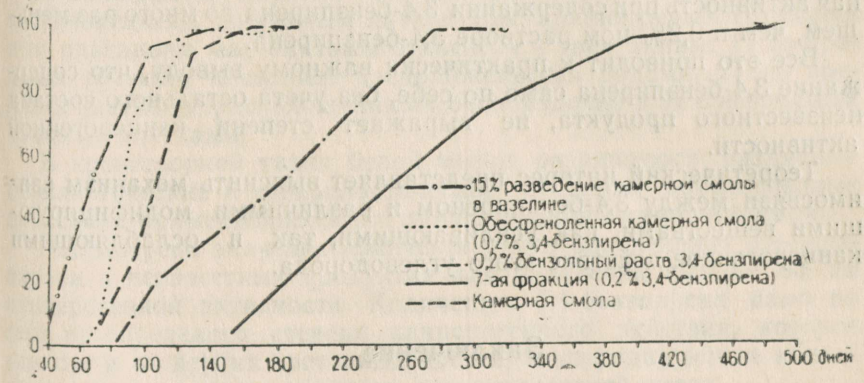


Рис. 17 — Пораженные опухолями кожи мыши, в процентах (Et), в разные сроки опытов с 0,2%-ным раствором синтетического 3,4-бензпирена, 7-й фракцией камерной смолы, камерной смолой и 15%-ным разведением камерной смолы в вазелине.

Объяснить эти различия можно только разным составом изученных продуктов и веществ.

Наиболее медленно действующая смесь — седьмая фракция, обладающая, однако, резко выраженной канцерогенной активностью, содержит, очевидно, соединения, замедляющие действие 3,4-бензпирена. Такое влияние могут оказать, впрочем, и другие канцерогенные соединения. Кроме того, эта фракция освобождена в какой-то степени от токсических веществ, вызывающих ускоренный падеж мышей. При наличии таких веществ в этой фракции мыши могли бы выйти раньше из опыта, и количество мышей, пораженных опухолями, было бы значительно меньше.

И. Хайджер (1947) указывает также, что 3,4-бензпирен, полученный из пека, вызывает опухоли спустя 127 дней, а синтетический 3,4-бензпирен — спустя 109 дней. Здесь различие небольшое и может зависеть от ошибки опыта. В наших же опытах различие в длительности латентного периода ясно выражено и не вызывает сомнения.

Обесфеноленная камерная смола, камерная смола и ее 15%-ное разведение в вазелине обладают значительно более выраженным канцерогенным действием, вызывая опухоли быстрее, чем раствор 3,4-бензпирена. Это следует приписать наличию в сложных продуктах переработки сланца соединений, усиливающих канцерогенную активность 3,4-бензпирена. Кроме того, эти продукты содержат и токсические вещества, вызывающие гибель мышей в короткие сроки, но процент животных, пораженных опухолями, все же быстро повышается.

Что касается 15%-ного разведения камерной смолы в вазелине, то не вызывает сомнения потенцирующее действие последнего, результатом чего является резко выраженная канцерогенная активность при содержании 3,4-бензпирена во много раз меньшем, чем в 0,2%-ном растворе 3,4-бензпирена.

Все это приводит к практически важному выводу, что содержание 3,4-бензпирена само по себе, без учета остального состава неизвестного продукта, не выражает степени канцерогенной активности.

Теоретический интерес представляет выяснить механизм взаимосвязи между 3,4-бензпиреном и различными модифицирующими веществами, как усиливающими, так и ослабляющими канцерогенное действие этого углеводорода.

Заключение

Опыты, проведенные с хроматографическими фракциями камерной смолы из эстонских сланцев, доказывают, что в этой смоле имеются фракции, не содержащие по данным спектрального анализа 3,4-бензпирена, но оказывающие бластомогенное действие.

Одна из этих фракций (№ 5) обладает ясно выраженным канцерогенным действием на кожу белых мышей, вызывая возникновение доброкачественных и значительного количества злокачественных эпителиальных опухолей кожи, а также отдаленных опухолей легких. Внутримышечное введение этой фракции белым мышам не обусловливает развития опухолей на месте введения, но оказывает отдаленное канцерогенное действие на легкие, где возникают первичные доброкачественные и злокачественные опухоли. Такое своеобразное действие отличает указанную фракцию камерной смолы от обычно наблюдаемого действия наиболее распространенных канцерогенных соединений.

Другая фракция (№ 4), не содержащая 3,4-бензпирена, оказывает на кожу кролика выраженное бластомогенное действие, вызывая развитие папиллом, но обуславливает крайне малое количество кожных опухолей у мышей, вызывая в то же время значительное количество отдаленных опухолей легких. На основании проведенных опытов представляется, кроме того, вероятным, что эта фракция усиливает в некоторой степени канцерогенное действие другой фракции (содержащей 3,4-бензпирен) при их совместном нанесении на кожу мышей.

Фракция камерной смолы (№ 7), содержащая основное количество 3,4-бензпирена, обладает резко выраженным канцерогенным действием, которое проявляется, однако, значительно медленнее, чем действие раствора чистого 3,4-бензпирена с одинаковым содержанием последнего. Это зависит, очевидно, от наличия в этой фракции соединений, обладающих антиканцерогенным действием, среди которых могут быть и другие канцерогенные соединения.

Описываются опухоли из тучных клеток — мастоцитомы, встречающиеся, по данным литературы, крайне редко. По строению описанные мастоцитомы относятся к трем типам: 1) со зрелыми тучными клетками, расположенными рядами, 2) со зрелыми клетками, расположенными беспорядочно и 3) с незрелыми тучными клетками.

В кроветворной ткани белой мыши развиваются различные неопластические и гиперпластические процессы, обусловленные действием применявшихся растворов фракций камерной смолы.

Рассмотрено значение количественного определения 3,4-бензпирена в неизвестных продуктах для получения вывода об их канцерогенной активности. Количество 3,4-бензпирена само по себе не определяет степени канцерогенного действия, которое зависит и от других составных частей, модифицирующих канцерогенную активность продукта или неизвестной смеси.

Проведенные опыты наметили ряд дальнейших вопросов, изучение которых путем совместных химических и морфологических исследований сможет выявить существенные для практики и теории профилактики рака закономерности.

Глава VI

КАНЦЕРОГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ САЖИ ЭСТОНСКОГО СЛАНЦА

1. Общие сведения

Более половины добываемых в Эстонской ССР горючих сланцев — по Л. Вайку и Э. Ландра (1958) 54% — сжигается в настоящее время в топках с энергетической целью, являясь низкокалорийным, но доступным местным топливом. При этом в атмосферу городов и промышленных центров Эстонской ССР выбрасывается очень много дыма, который в зависимости от устройства топок и режима сжигания сланца в них содержит в различных количествах и соотношениях ряд газов (CO_2, CO, SO_2 и др.), летучую золу и сажу.

Как известно (А. Н. Марзеев, 1958; В. А. Рязанов, 1954; Н. М. Томсон, 1959, и др.), в тех случаях, когда процесс горения происходит правильно в целесообразно устроенной топке, в которой температура горения поддерживается на достаточно высоком уровне (600—700°С), сгорание топлива бывает полным и получаются конечные продукты — двуокись углерода и водяные пары. Неполное сгорание бывает в тех случаях, когда в топку вводится недостаточно воздуха, т. е. в зону горения попадает мало кислорода и температура горения понижена. В таких условиях топливо не сгорает до конца, в результате чего образуются и поступают в воздух окись углерода, непредельные углеводороды, несгоревшие частицы угля, сажа и смолистые вещества. Известно, что полнота сгорания зависит также от вида топлива. Топлива высокой зольности (сланцы, бурые угли и др.) сгорают плохо и дают много дыма. Большое значение имеет также конструкция топок. Процесс горения в колосниковых топках (при слоевом сжигании топлива) происходит хуже, и дым содержит много сажи и смолистых веществ. Наиболее полное сгорание достигается при сжигании пылевидного топлива в специальных топках, но при этом в атмосферу выбрасывается много летучей золы.

Э. П. Вагане (1955) указывает, например, что новая ТЭЦ города Кохтла-Ярве, где применяется пылевидное сжигание сланца, выбрасывает около 75 тонн летучей золы в сутки, тогда

как старая электростанция комбината «Кохтла-Ярве» при слоевом сжигании сланца выбрасывает в воздух меньше летучей золы, но дает сажу. Последняя, представляя собой так называемый недожог, состоит из частичек несгоревшего углерода и из смолистых веществ, возникающих в результате конденсации газообразных углеводородов на частичках дыма (золы и углерода) при снижении температуры.

Смолистые вещества, таким образом, по существу являются продуктом сухой перегонки топлива, возникающим при горении в условиях недостатка кислорода.

Горючие сланцы отличаются от других видов топлива некоторыми особенностями, которые обусловливают возникновение больших количеств недожога в обыкновенных топках. Во-первых, горючая часть эстонских сланцев содержит много — по Б. Каску, А. Луха и Х. Труу (1947) около 82% — летучих веществ, основная часть которых выделяется при сравнительно низких температурах, вследствие чего при слоевом (колосниковым) сжигании сланца температура слоя значительно ниже, чем при сжигании качественного топлива, например каменного угля, и сгорание сланца остается неполным. Известно (Н. М. Томсон, 1956, и др.), что в других топливах летучих углеводородов значительно меньше — в бурых углях до 30%, а в антраците от 2 до 5%.

Во-вторых, значительное содержание минеральной части в сланце обусловливает возникновение больших количеств золы, составляющих по А. Аарна, К. Каску, А. Рейеру и И. Ыпику (1954) 45—70% от веса сланца. Зола затрудняет доступ кислорода, что усугубляет неблагоприятные условия сгорания сланца и увеличивает выход сажи и смолистых веществ.

В городах и промышленных центрах Эстонской ССР, например в Таллине, можно в любое время года и в силу неправильной (старой) планировки промышленных объектов, практически при любом направлении ветра, наблюдать значительное задымление жилых кварталов, что зависит главным образом от большого распространения топок старых конструкций, не обеспечивающих достаточно полного сжигания сланца. Н. М. Томсон (1950) определил в седиментационной пробе, взятой вблизи таллинской электростанции, от 5 до 10% смолистых веществ, содержавших 3,4-бензпирен, тогда как в Москве аналогичные пробы содержали 1%, а в Омске в среднем 0,7% смолистых веществ. И. И. Аккерберг с сотрудниками (1959) определила в воздухе городов сланцевого бассейна (Кохтла-Ярве и Кивиыли) от 0,12 до 50 мг/м^3 смолистых веществ. Это очень много, принимая во внимание данные В. А. Рязанова (1954), указывающие, что максимальные разовые концентрации сажи в промышленных городах при отсутствии очистных сооружений могут достигать 1—3 мг/м^3, а в отдельных случаях — 6,82 мг/м^3.

Высокое содержание смолистых веществ в воздухе городов Эстонской ССР привлекает серьезное внимание в связи с тем, что за десятилетний период (1949—1958) рак легких передвинулся с 10-го места среди всех форм рака на третье место, составляя 10,9% (Э. И. Халдре, А. Н. Гаврилов, 1959) и что многочисленные авторы [Л. М. Шабад, 1957; В. С. Серебренников, 1957; Я. М. Грушко, 1959; Л. М. Шабад и П. П. Дикун, 1959; В. Хюпер, 1955, 1957; П. Котин, 1956; А. Форуолд (Vorwald, 1957) и др.] приписывают ведущее значение в этиологии рака легких канцерогенным веществам, попадающим во вдыхаемый воздух в составе смолистых продуктов неполного сгорания топлив.

Канцерогенное действие на человека сажи каменного угля стало известным уже давно. Персиваль Потт описал в 1775 году ряд случаев рака кожи мошонки у трубочистов в Англии и впервые связал появление этих опухолей с профессиональным фактором — воздействием на кожу трубочистов каменноугольной сажи и смолистого нагара, которые трубочисты удаляли со стенок дымоходов вручную.

П. Потт приводит данные о тяжелых условиях труда трубочистов в Англии и указывает, что раньше это заболевание считали венерическим и лечили ртутью. По описаниям разных авторов [см. В. Хюпер, 1942; Д. Гантер (Hunter, 1957); Л. Шварц, Л. Тулипан и Д. Бёрмингэм, 1957; Дж. Браун и Дж. Торнтон (Brown, Thornton, 1957)] известно, что трубочистами в Англии работали маленькие мальчики (начиная с 6 — 7-летнего возраста), которые влезали в узкие и извилистые дымоходы, чтобы чистить их изнутри. Трубочисты мылись крайне редко, даже спали на мешках, наполненных сажей. Все это создавало условия большого контакта с сажей, которая скапливалась обильно в складках кожи, особенно на мошонке. Дж. Браун и Дж. Торнтон (1957) приводят данные Г. Батлина, по которым в одной только больнице св. Варфоломея, где П. Потт описал впервые рак трубочистов, за период с 1869 по 1888 год было 39 больных раком мошонки, из которых большинство были трубочисты. По данным С. Генри, в 1910—1912 годах всего умерло 107 трубочистов, из которых у 23 причиной смерти был рак мошонки. С. Генри (1946) приводит также характерные интенсивные показатели. При пересчете общего количества случаев рака мошонки (1638 в течение 28 лет — 1911—1938) на общую численность населения (13.893.848) частота рака мошонки составляет 4,2 случая на 1 миллион в год, тогда как у трубочистов эта цифра составляла 754,7 на 1 миллион в год и была наиболее высокой среди всех профессий, у которых встречался рак кожи мошонки.

В других странах рак мошонки у трубочистов встречался очень редко. В Германии Г. Тилльманс (1880) приводит наблюдение Баумана от 1874 года о первом случае рака трубо-

чистов в Ганновере, где за 12 лет до этого с дровяного отопления перешли на отопление каменным углем. В дальнейшем случаев рака трубочистов в Германии почти не встречалось так же, как и в других странах. Относительно России и Австрии Э. Бадер (1937) указывает, что здесь принято узкие и прямые трубы чистить извне метелкой с грузом, из-за чего не встречались случаи рака трубочистов.

В современных условиях и в Англии рак трубочистов практически не встречается. Дж. Браун и Дж. Торнтон (1957) сообщают, например, что за период с 1948 года по 1952 год в больнице св. Варфоломея был на излечении только один трубочист по поводу рака мошонки, тогда как общее количество всех больных раком составляло 5000. Ликвидация рака трубочистов была результатом многочисленных профилактических мероприятий, в том числе запрещения детского труда при очистке труб, мер личной гигиены, периодических медицинских осмотров и т. д., и имеет важное принципиальное значение, доказывая эффективность мер предупреждения, направленных на уменьшение контакта с канцерогенным агентом. С другой стороны, успешная ликвидация этого вида рака подтверждает этиологическую роль сажи в возникновении рака трубочистов.

Канцерогенное действие сажи подтверждается наблюдениями разных авторов над возникновением рака кожи у представителей других профессий, связанных с воздействием сажи, особенно в сажевом производстве. Так, известен случай рака в области наружного уха у рабочего, носившего мешки, наполненные сажей, на плече, и случаи рака ступней и пальцев ног у женщин, утрамбовывавших сажу босиком (В. Хюпер, 1942).

Кроме канцерогенного действия на кожу человека, сажа, очевидно, оказывает подобное же действие на легкие. Многочисленные исследователи связывают наблюдаемое за последние десятилетия во всем мире учащение рака легкого с увеличением содержания в воздухе различных продуктов неполного сгорания топлив, в первую очередь сажи, вызванным быстрым развитием промышленности и транспорта. Связь возросшей частоты рака легкого с индустриализацией подчеркивает особенно В. Хюпер (1954, 1955), который приводит статистику смертности от рака легкого за 1946—1948 годы, изученную в 25 штатах США и убедительно показывающую, что в штатах с более высокой степенью индустриализации смертность от рака легких значительно выше, чем в преимущественно сельскохозяйственных штатах.

О росте частоты рака легкого за последние десятилетия приводятся данные многими авторами [И. Клеммесен и А. Нильсен (Clemmesen, Nielsen, 1955); Л. Крейберг (Kreiberg, 1954); П. Котин, 1956; Э. Хеммонд (Hammond, 1958); К. Бауер,

1954; Э. Алати, У. Милани и Дж. Капеллини (Alati, Milani, Capellini, 1957); В. Хюпер, 1957; В. Фишер, 1956; В. С. Серебренников, 1957; Ф. Г. Углов, 1958; Л. М. Шабад и П. П. Дикун, 1959, и др.]. Ясно видна динамика удельного веса рака легкого среди причин смерти в течение последних двух десятилетий в разных странах на рис. 18, модифицированного по П. Котину (1956).

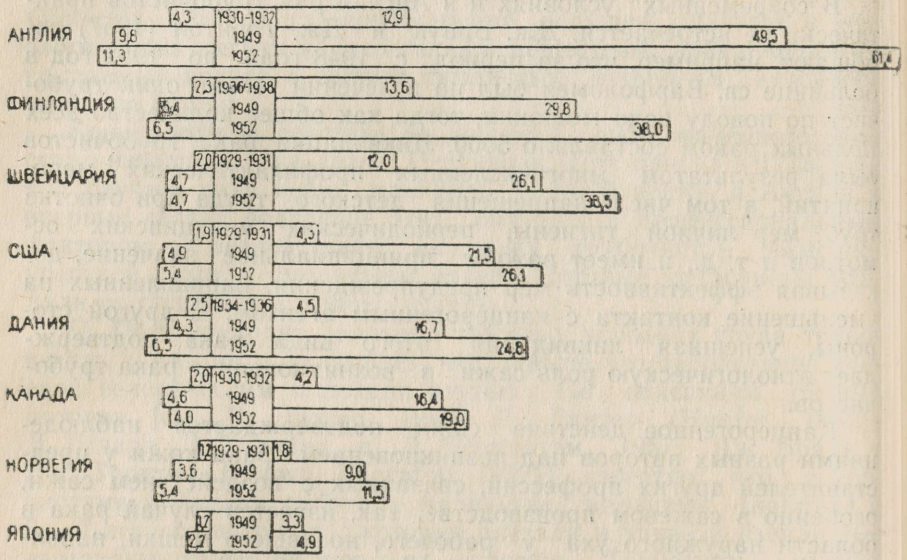


Рис. 18 — Смертность от рака легкого (на 100 000 случаев смерти) среди мужчин (столбцы справа) и женщин (столбцы слева) в некоторых странах (по П. Котину, 1956).

До настоящего времени нет, однако, единого мнения о ведущих причинах учащения рака легкого. Многие авторы [И. Клеммесен и А. Нильсен, 1955; В. Фишер, 1956; Р. Долл (Doll, 1957), Э. Грэхэм (Graham, 1954); А. Окснер (Ochsner, 1955) и др.] считают, что не атмосферные загрязнения, а курение табака является основной причиной учащения рака легких. Другие авторы [Л. М. Шабад и П. П. Дикун, 1959; Л. М. Шабад, 1957; П. Котин, 1956; П. Стокс, Дж. Кэмпбелл, (Stocks, Campbell, 1955); П. Стейнер, 1956; В. Хюпер, 1955, 1957; Р. Рединг (Reding, 1957); В. С. Серебренников, 1957; Р. Ригдон (Rigdon, 1957); Э. Купка и Л. Бреслоу (Kupka, Breslow, 1957) и др.] придают бо́льшее значение атмосферным загрязнениям, не отрицая и известной роли курения.

Приводимые И. Тейе и А. Рессангом (Thije, Ressang, 1956) данные о вскрытиях 9784 собак за период с 1924 по 1954 год, причем у 22 собак был обнаружен рак легких, из которых 16 собак были вскрыты за последние 4 года, заставляют также

думать о ведущем значении атмосферных загрязнений канцерогенными веществами.

Ф. Г. Углов (1958, стр. 12—13), суммируя данные многочисленных авторов, с несомненностью указывает, что за последнее время повсюду, как за рубежом, так и у нас в СССР, наблюдается прогрессивно увеличивающийся рост заболеваемости и смертности от рака легкого и что заболеваемость раком легкого выше в том городе или местности, где больше развита индустрия. К такому же выводу приходят Л. М. Шабад и П. П. Дикун (1959), анализируя обширную статистику разных стран.

Противоречивы сведения о выявлении профессионального рака легких у рабочих, соприкасающихся с сажей.

Э. Аск-Упмарк (Ask-Upmark, 1955) сообщает о 8 случаях бронхиального рака среди 500 типографских рабочих в Швеции за период с 1931 по 1950 год, приписывая эти случаи вдыханию сажи, содержащейся в типографской краске. Т. Ингэлс (Ingalls, 1950), наоборот, не нашел рака легких среди 577 рабочих сажевой промышленности. Эти данные были, однако, подвергнуты сомнению со стороны В. Хюпера (1954; 1955), указавшего, что среди рабочих, обследованных Ингэлсом, лишь 79 имели стаж свыше 10 лет и что не была выяснена судьба прежних рабочих, особенно умерших. Данные М. Д. Павловой (1951) по обследованию Ярославского сажевого завода также свидетельствуют об отсутствии среди рабочих завода повышенной заболеваемости раком легкого.

Таким образом, о прямой связи сажи и рака легкого имеются противоречивые данные, требующие дальнейших исследований в этой области.

Г. Фок и П. Стейнер (1952), приводя различные данные литературы о действии сажи на кожу и дыхательные пути человека, считают, что, хотя сажа и умеренно (в чем имеются сомнения) канцерогенна в дыхательных путях человека, она несомненно вызывает у человека рак кожи. Причиной этого различия авторы считают отсутствие подходящего растворителя для канцерогена в дыхательных путях.

По-видимому, это мнение можно считать обоснованным. О значении растворителя свидетельствуют и экспериментальные данные Т. В. Шемякиной (1958, 1959), доказавшей возможность увеличения частоты экспериментальных опухолей преджелудка мышей путем применения в качестве растворителя 9,10-диметил-1,2-бензантрацена триэтиленгликоля вместо глицерина. Возможно, что сажа может в легких проявить действие только в комбинации с другими факторами, например патологическими изменениями, в результате которых могут скопиться липойды в ткани легкого, действующие в качестве растворителей канцерогенных соединений или коканцерогенных факторов (П. Стейнер, 1954; П. Котин, 1956, и др.).

Экспериментальное изучение канцерогенного действия сажи дополнило сведения о действии сажи на человека и выявило, кроме того, некоторые новые факты.

Первые опыты провел Р. Пэссей (Passey, 1922), изучивший канцерогенное действие эфирных экстрактов обычной домашней сажи, возникающей при сжигании каменного угля. В опыты было взято 80 мышей, первые доброкачественные опухоли были получены спустя 10 недель (31 смазывание). В течение 3 месяцев от начала опыта у 16 мышей из 18 оставшихся в живых (из 40 взятых в данный опыт) были бородавки, и у 50% мышей, оставшихся в живых к концу 3-го месяца, возникли злокачественные опухоли. А. Лейч (1923) произвел попытку вызвать у кроликов и крыс опухоли кожи мошонки путем втирания сажи, а у мышей путем их содержания в клетках, пол которых покрывался сажей. Очевидно, ввиду относительно короткого срока наблюдения (1 год) опухоли не были получены. В дальнейших опытах А. Лейч изготовил смесь сала и сажи и смазывал ею кожу мышей и мошонку кроликов. У трех кроликов возникли бородавки, а у трех мышей — папилломы, из которых в дальнейшем развились в двух случаях раковые опухоли (спустя 9 и 16 месяцев). Результаты этих опытов указывают на значение растворителя, способствовавшего проявлению канцерогенного действия. Мнение Г. Фока и П. Стейнера (1952), что крысы и кролики относительно резистентны в отношении действия канцерогенных веществ на кожу, можно считать правильным относительно крыс, тогда как кролики в некоторых случаях даже более чувствительны (И. Хайджер, Д. Удхауз, 1952, и др., см. гл. I).

Г. Фок и П. Стейнер (1952) приводят результаты экспериментов ряда авторов, изучавших действие цельной сажи на кожу и на дыхательные органы и приходят к выводу, что нет определенных экспериментальных данных о канцерогенном действии сажи на дыхательные органы.

Многочисленные опыты проведены по установлению канцерогенной активности различных экстрактов сажи. Преимущественно применялись эфирный и бензольный экстракты. После удачных опытов Р. Пэссей (1922) с эфирным экстрактом сажи ряд авторов подтвердил эти данные. Э. Салмэн и Ф. Салмэн (1946) получили также смазыванием мышей в течение 2 лет эфирным экстрактом древесной сажи у 2 мышей саркомы и у одной мыши рак.

П. Котин, Г. Фок, П. Мэдер и М. Томас (1954) смазывали мышей бензольным экстрактом пыли, полученной из воздуха Лос-Анжелоса, в результате чего развились опухоли у 13 мышей (из них у 9 мышей злокачественные). До появления первой опухоли (на 465-й день) дожила 31 мышь.

Экспериментальные данные ряда других авторов также указывают на канцерогенное действие сажи, взятой из дымо-

ходов или атмосферной пыли, содержащей сажу (см. Г. Фок, П. Стейнер, 1952).

Определенный интерес представляют данные Г. Мишера и Ф. Шварца (G. Miescher, F. Schwarz, 1942), которые изучали канцерогенное действие сажи, возникающей при сгорании нефтяного мазута, и не получили при смазывании ее бензольным экстрактом мышей в течение 5,5 месяца ни одной папилломы или злокачественной опухоли. 12 месяцев опыта пережило 12 мышей, у которых не было никаких опухолей. Можно подумать, что имеет значение исходное топливо. Б. П. Гуринов, Ф. Д. Машбиц и Л. М. Шабад (1954) доказали, однако, что экстракты нефтяной сажи обладают канцерогенным действием на мышей. В экстракте этой сажи было обнаружено наличие 0,001—0,01% 3,4-бензпирена. Как показали Б. П. Гуринов, В. А. Зорэ, А. А. Ильина и Л. М. Шабад (1953), нельзя установить соответствия между видом топлива и содержанием канцерогенных углеводородов в саже этого топлива, но можно утверждать, что способ сжигания топлива определяет содержание канцерогенных соединений, в частности, при хорошем сжигании в экстрактах из сажи канцерогенные углеводороды отсутствуют. В свете исследований Г. Фока и П. Стейнера (1952, 1952а), а также П. Стейнера (1954), очевидно, правильнее говорить не об отсутствии канцерогенных углеводородов, а о невозможности их элюировать органическим растворителем. Как показал П. Стейнер (1954), сажа, из которой 3,4-бензпирен мог быть элюирован бензолом, оказывала выраженное канцерогенное действие при введении мышам под кожу, тогда как сажа, бензольный экстракт которой не содержал канцерогенных углеводородов, оказывала слабое канцерогенное действие. Это зависит от величины частиц сажи, как показали работы Г. Фока и П. Стейнера. В частности, частицы сажи с диаметром меньше 50 μ не дают возможности выделить 3,4-бензпирен, тогда как из сажи с частицами диаметром свыше 50 μ удается выделить ряд углеводородов, в том числе и 3,4-бензпирен. Наиболее интересным результатом опытов (П. Стейнер, 1954) является факт, что смесь сажи с малыми частицами и 0,09 мг 3,4-бензпирена не вызывала у мышей опухолей, тогда как такая же доза 3,4-бензпирена без сажи дала 95% опухолей. Очевидно, активный канцерогенный углеводород абсорбируется мелкими частицами сажи и инактивируется.

По-видимому, при различных режимах горения возникают частицы сажи разной величины, в частности, при более полном сгорании топлив частицы сажи меньших размеров, чем отчасти и обусловлено отсутствие канцерогенного действия экстракта из такой сажи.

Приведенные данные литературы свидетельствуют о большом значении в Эстонской ССР загрязнения воздуха

сланцевой сажей. Исходя из существующих взглядов о возможном значении продуктов неполного сгорания топлив в этиологии рака легкого, а также из определенных сведений о канцерогенном действии сажи на кожу человека и разноречивых экспериментальных данных, следует обратить внимание на возможное канцерогенное действие сланцевой сажи. Данных о действии этой сажи на экспериментальных животных в литературе не имеется, ввиду чего и было предпринято исследование канцерогенного действия сланцевой сажи на белых мышей. Исследование проведено под нашим руководством кандидатом мед. наук А. И. Высамяэ (1958).

2. Материал и методика

Для опытов была взята сажа из-под мультициклона котельной таллинского бумажно-целлюлозного комбината им. В. Кингисеппа.

Котельная имела и в настоящее время имеет топки колосникового типа (слоевое сжигание сланца). По данным Б. П. Гуринова, В. А. Зоре, А. А. Ильиной и Л. М. Шабада (1953), состав смол в саже, оседающей на стенках дымохода, и в саже, уносимой с дымовыми газами, является аналогичным, и нет оснований думать, что сажа, выбрасываемая из трубы, может содержать меньше канцерогенных веществ или иметь другой состав по сравнению с оседающей на стенках дымохода сажей.

Исходя из этого, для опытов и была взята сажа из дымохода. Сажа представляла собой мелкодисперсный порошок, содержащий наряду с сажей также значительные количества минеральных примесей в виде золы. Соответствующий анализ, проведенный на кафедре неорганической химии Таллинского политехнического института, показал, что в изучавшейся саже содержалось 7,9% органических соединений и 92,1% неорганических соединений. Количество связанной и свободной двуокиси кремния было 33,3% (свободной SiO_2 — 7,6%). Спектрально-флюоресцентный анализ изучавшейся сажи, проведенный П. П. Дикуном в лаборатории экспериментальной онкологии (заведующий — член-корреспондент Академии медицинских наук СССР Л. М. Шабад) Института онкологии Академии медицинских наук, выявил содержание 3,4-бензпирена в саже в количестве 0,014 мг на 1 г сажи, т. е. в пределах 0,0014%.

Опыты проводились путем нанесения на кожу белых мышей бензольного экстракта, который изготовлялся из сажи в аппарате Сокслэта. Для экстрагирования из 250 г сажи использовали 600 мл бензола, который пропускался через сажу до тех пор, пока бензол больше не окрашивался в желтоватый цвет, то есть до практически полного удаления из сажи смолистых веществ. После этого из экстракционной жидкости отгонялся

бензол до тех пор, пока в колбе оставалось около 2—3 мл темно-коричневой непрозрачной жидкости. Для придания экстракту сажи более густой консистенции к нему добавляли несколько миллилитров расплавленного вазелина. Полученная смесь сохранялась в темноте.

По данным флюоресцентно-спектрального анализа, проведенного, так же как и анализ сажи, П. П. Дикуном, 1 мл экстракта содержал 0,04 мг 3,4-бензпирена.

В опыт было взято 100 обычных беспородных белых мышей (из Рижского питомника) обоего пола весом от 15 до 25 г. Смесь бензольного экстракта сажи с вазелином наносилась на кожу спины мышей в межлопаточной области стеклянной палочкой в количестве 1—2 капель 2 раза в неделю, всего 50 раз, аналогично тому, как проводились опыты со сланцевыми смоляными продуктами (см. гл. III—IV). Период смазывания продолжался всего 5,5 месяца, в течение этого времени и последующего периода (до гибели) мыши были под наблюдением, изменения на месте смазывания регистрировались. В качестве контроля, для выявления возможного действия на мышей бензола и вазелина, 18 мышей смазывали 50 раз смесью бензола с вазелином. 100 мышей того же происхождения содержались в одинаковых условиях для выявления частоты и характера спонтанных опухолей.

Павших мышей, как подопытных, так и контрольных, вскрывали, данные вскрытия протоколировались. Для микроскопического исследования брались: кожа в области смазывания, сердце и легкие, печень, селезенка, почки и лимфатические узлы, если они были увеличены. Тканевый материал фиксировался в 10%-ном формалине и заливался в целлоидин. Срезы толщиной 8—10 μ окрашивались, как и в других сериях, гематоксилином и эозином или гематоксилином и пикрофуксином, часть срезов импрегнировалась серебром по Тибор Папу.

Микроскопирование производилось как и в других опытах, описанных в предыдущих главах, причем обращалось внимание главным образом на опухоли, возникшие на коже или в других органах, одновременно регистрировались важнейшие патологические изменения взятых для исследования органов. При оценке характера опухоли критерием злокачественности служили как морфология опухоли, так и глубина проникновения опухолевых разрастаний в подлежащие ткани (см. гл. III).

3. Результаты опытов

У подопытных мышей, которых смазывали бензольным экстрактом сланцевой сажи, уже после нескольких смазываний отмечалось облысение кожи в области нанесения экстракта. После 10

смазываний у половины подопытных мышей наступила эпиляция. В дальнейшем у части мышей вырастала новая шерсть — обычно более редкая и короткая, которая спустя 2—3 месяца от начала опытов окончательно утрачивалась. Спустя 30 смазываний у большинства оставшихся в живых 90 мышей имелось полное облысение кожи в области смазывания. Кожа была в этом месте, как правило, гладкая и чистая, воспалительных изменений не обнаруживалось. Лишь у 3 мышей на месте облысения возникли на четвертом месяце опыта поверхностные язвочки, покрывшиеся светло-коричневой корочкой. Эти мыши вскоре пали, и у них к этому времени не образовались опухоли.

Первые опухоли возникли у двух мышей спустя 4 месяца и 8 дней от начала опыта после 37 смазываний. Опухоли представляли собой небольшие бородавчатые образования (папилломы), покрытые коричневатой корочкой высотой и в поперечнике около 2—3 мм, несколько утонченные у основания. После 40 смазываний папилломы были отмечены уже у 7 мышей.

По окончании периода смазываний (после 50 смазываний) из 71-й дожившей до этого срока мыши у 33 были опухоли, кроме того, к этому времени пали 2 мыши с папилломами. У подавляющего большинства мышей (28 из 33) опухоли были небольших размеров, и у большинства (19 из 33) было по одной небольшой папилломе. Лишь у 5 мышей опухоли имели более крупные размеры, под кожей можно было в этих случаях отметить валикообразное разрастание опухолевой ткани, что свидетельствовало о злокачественном характере опухолей. У 4 мышей (из 28) папилломы были множественными (от 5 до 7 опухолей).

В дальнейшем, после окончания смазываний, продолжалось наблюдение мышей. В течение от 1 до 3 месяцев возникли опухоли еще у 23 мышей, у которых к моменту окончания смазываний отмечалось только облысение. Всего из смазывавшихся 100 мышей опухоли развились у 58 (58%). Если взять за основу вычисления процента опухолевых мышей количество мышей, доживших до появления первых опухолей, т. е. до 4 месяцев 8 дней от начала опыта, составляющее 80 мышей, то процент мышей с опухолями составит 72,5%. При пересчете на количество мышей, переживших 5 месяцев опыта (74 мыши), мышей с опухолями будет 78,5%.

Развитие опухолей происходило, как правило, постепенно. Возникавшие небольшие бородавчатые образования увеличивались в размерах и ни в одном случае не подвергались обратному развитию. Нередко возникшие мультицентрично папилломатозные опухоли сливались в обширное опухолевое образование диаметром 1—3 см и высотой 0,5—1,5 см. Такие опухоли в дальнейшем начинали, как правило, разрастаться под кожей в виде валика.

Наблюдение показало, что в случаях, когда развивались макроскопически определимые злокачественные опухоли (всего у

29 мышей, то есть у 50% мышей, имевших опухоли), этому закономерно предшествовало появление и разрастание небольших бородавчатых доброкачественных опухолей.

При анализе данных вскрытий павших мышей можно отметить, что по мере удлинения срока опыта увеличивалось количество мышей, у которых возникли опухоли, и что опухоли имели макроскопически определимые признаки злокачественности тем в большей степени, чем длительнее был срок наблюдения.

По данным вскрытий, у 37 мышей было по одной опухоли, у 21 — по нескольку. Из них у 14 мышей было по 2 опухоли, у 3 по 3, у 1 — 4 опухоли, у 1 — 5 и у 2 мышей по 6 опухолей. При этом наблюдались различные комбинации — несколько бородавчатых опухолей или одна крупная опухоль и несколько папиллом и т. д.

Метастазы опухолей были обнаружены при вскрытии у 9 мышей, из них у 8 мышей в подмышечных лимфатических узлах, увеличенных до размеров чечевичного зерна или небольшой горошины и серовато-белых на разрезе, и у одной мыши в нижней доле правого легкого в виде беловатого очажка величиной в чечевичное зерно.

Микроскопические изменения

Почти во всех случаях в области смазывания имели место атрофические изменения придатков кожи. Волосяные фолликулы отсутствовали или располагались значительно реже, чем в неизмененной коже. Сальные железы отсутствовали в большинстве случаев полностью.

Жировая ткань собственно кожи и подкожной клетчатки, как правило, отсутствовала или была очень скудной.

В коже и подкожной ткани можно было отметить различные воспалительные изменения — чаще всего хронического характера в виде лимфоцитарных инфильтратов, расширения кровеносных сосудов, скопления тучных клеток и склеротических изменений коллагеновых волокон. При наличии в области смазывания язвы, покрытой струпом, можно было в коже обнаружить слой некротической ткани с обильной инфильтрацией подлежащих тканей лейкоцитами. Под этим слоем обнаруживалась грануляционная или рубцовая ткань.

Наиболее выраженные изменения развились со стороны эпидермиса. У всех мышей эпидермис был гиперплазирован. Вместо обычных 3—4 слоев клеток у части мышей количество слоев доходило до 6, у большинства же до 6—9 и большего количества слоев. Обычно роговой слой эпидермиса был утолщен, наблюдались явления гиперкератоза. Акантотические изменения наблюдались, как правило, вблизи опухолевых очагов. У мышей, не имевших опухолей, акантоз встречался редко.

Опухолевые разрастания эпидермиса были при микроскопическом исследовании выявлены у всех 58 мышей, у которых ма-

кроскопически были отмечены опухоли. У 36 мышей из 58, то есть у 62,1%, были установлены злокачественные опухоли, у 17 мышей (29,3% мышей с опухолями) были доброкачественные опухоли и у 5 мышей (8,6%) был обнаружен начинающийся плоскоклеточный рак.

Из злокачественных опухолей подавляющее большинство представляло собой типичный плоскоклеточный рак (у 34 мышей), причем у 5 мышей было по две опухоли. В 11 случаях имел место плоскоклеточный рак с резкой степенью ороговения, в 23 случаях малоороговевающий плоскоклеточный рак. При наличии резкой степени ороговения основная часть опухолевой ткани была представлена ороговевшими массами, тогда как очаги атипично растущего плоского эпителия с роговыми жемчужинами разных размеров обнаруживались обычно лишь по периферии опухолевого очага в тех участках, где опухолевая ткань инфильтративно врастала в подлежащие ткани. Некротических изменений в таких случаях обычно не отмечалось. Наоборот, малоороговевающие или неороговевающие раковые опухоли, как правило, подвергались некротическим изменениям, но некротическая ткань в большинстве случаев сохранялась, в результате чего эти опухоли не были изъязвлены. У двух мышей имелись веретенообразноклеточные цитобластомы.

Данные микроскопического исследования в значительной степени соответствовали макроскопическим описаниям опухолей (на вскрытиях). Лишь у четырех мышей данные отличались — при вскрытии была обнаружена бородавчатая опухоль небольших размеров, а гистологическое исследование позволило установить наличие плоскоклеточного рака.

Таблица 39

Количество мышей с опухолями, вызванными экстрактом сажи

Мыши	Во время смазывания (5 месяцев 20 дней)	Последующие месяцы								Всего
		I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	
Число павших мышей	29	14	19	22	9	3	2	1	1	100
Из них с опухолями:	2	8	17	18	8	2	2	—	1	58
а) доброкачественными	2	5	6	4	—	—	—	—	—	17
б) начинающийся рак	—	2	1	1	1	—	—	—	—	5
в) злокачественными	—	1	10	13	7	2	2	—	1	36

Табл. 39 показывает отчетливо, что по мере удлинения срока наблюдения увеличивается удельный вес мышей, павших с злокачественными опухолями.

Как указывалось выше, у 9 мышей были обнаружены метастатические очаги. У 8 мышей первичный очаг имел характер плоскоклеточного рака (у 6 мышей с малым ороговением, у 2 мышей с резким ороговением), а у одной мыши метастазировала цитобластома (в лимфатический узел). Метастазы плоскоклеточного рака были у 7 мышей обнаружены в подмышечных лимфатических узлах и у 1 мыши — в легком и лимфатическом узле ворот легкого. По гистологическому строению первичный и метастатический очаги в большинстве случаев (6 из 8) не отличались в заметной степени. У двух мышей (№ 2121 и 2134) метастатические очаги в лимфатических узлах были сильно ороговевшими, тогда как в первичном очаге ткань опухоли имела строение малоороговевающего рака. Эти два случая подтверждают возможность изменения степени зрелости опухоли в сторону дифференциации при метастазировании (см. также Б. Г. Гольдина, 1949).

Опыты, проведенные для выяснения действия смеси бензола с вазелином, показали, что лишь у 3 мышей из 18 можно было отметить небольшое поредение волосяных фолликулов, а у двух мышей (из этих трех) эпидермис был местами незначительно утолщен и состоял из 4—5 слоев клеток. У этих мышей отмечались также склеротические изменения соединительной ткани в собственно коже. Ни в одном случае не отмечалось воспалительных изменений или опухолевых процессов. Следовательно, можно утверждать, что бензол и вазелин, содержавшиеся, кроме смолистых веществ, в экстракте сланцевой сажи, не оказали опухолеродного или заметного раздражающего действия.

При сравнении данных о смертности мышей, находившихся в опыте, и 100 контрольных мышей, которым не производилось никаких смазываний, выявляется, что мыши погибали в обеих группах почти одинаково. Так, в течение периода смазывания (5 месяцев 20 дней) из 100 подопытных мышей пало 29 мышей, а из 100 контрольных мышей — 32. В последующие месяцы смертность мышей была также почти одинаковая. Это свидетельствует об отсутствии у бензольного экстракта сланцевой сажи заметного общетоксического действия, которое могло бы вызвать усиленный падеж мышей в первые месяцы опыта, как это наблюдалось обычно в опытах с различными сланцевыми смолами.

О том же свидетельствуют результаты микроскопического исследования внутренних органов (легких, печени, сердца, почек и селезенки) у подопытных и контрольных животных. Не было обнаружено каких-либо патологических процессов, характерных для подопытной группы мышей и не встречавшихся в контрольной группе с почти такой же частотой. В подопытной группе нельзя было также обнаружить связи между изменениями кожи и патологическими процессами во внутренних органах. В легких (у 64 подопытных и 69 контрольных мышей, в обоих случаях из 100 мышей) была обнаружена обширная сливная серозногнойная (иногда абсцедирующая) бронхопневмония.

Первичных опухолей легких не было обнаружено ни у одной мыши. Как указывалось, у одной подопытной мыши был метастаз плоскоклеточного рака в легком. В контрольной группе у двух мышей были обнаружены в легких метастазы спонтанной аденокарциномы молочной железы. Метастазирование спонтанного рака молочной железы у беспородных мышей, и в частности в легкие, отмечено рядом авторов, как указывают в своей сводке Х. Хорн и Г. Стюарт (1952).

У единичных подопытных и контрольных мышей в сердечной мышце или на эпикарде обнаруживались воспалительные изменения.

В печени имели место застойные явления и дистрофические процессы, в том числе в ряде случаев амилоидоз. Хронический гепатит встречался у 7 подопытных мышей.

У незначительной части мышей обеих групп имелись патологические изменения в почках — умеренный хронический межуточный нефрит, амилоидоз. У одной мыши обнаружены особи *Klossiella muris*.

В селезенке часто отмечался амилоидоз (у 27 подопытных и 29 контрольных мышей).

Спонтанные опухоли были обнаружены в контрольной группе у 3 мышей. Во всех случаях развились аденокарциномы молочной железы, у двух мышей эти опухоли метастазировали в легкие.

Оценивая результаты изложенных опытов, проведенных по общепринятой методике на животных, обычно применяемых для подобных исследований, можно утверждать, что они полностью доказательны. Количество взятых в опыт мышей достаточное, и полученные результаты настолько отчетливые, что не возникает сомнения в выраженном канцерогенном действии сланцевой сажи. Данные опытов подтверждаются, кроме того, спектрально-флуоресцентным анализом, проведенном П. П. Дикуном.

В саже было определено наличие 0,0014% 3,4-бензпирена, в бензольном экстракте сажи — 0,04 мг на 1 мл. Следовательно, результаты опыта на мышах не противоречат данным физико-химического анализа.

В свете результатов проведенных нами экспериментов для выяснения канцерогенной активности разных разведений сланцевой камерной смолы (см. гл. IV, раздел 3) необходимо коснуться значения вазелина, прибавленного к бензольному экстракту сажи. Как нами показано, 15%-ное разведение камерной смолы в вазелине обладает значительно более выраженным канцерогенным действием, чем 15%-ное разведение камерной смолы в бензоле. Учитывая, что имеются данные о потенцирующем канцерогенное действие влиянии алифатических углеводородов (А. Хортон, Д. Денман, Р. Троссет, 1957), мы считаем доказанным, что в наших опытах имело место именно потенцирующее действие вазелина. Можно полагать, что и в описываемых в дан-

ной главе опытах с бензольным экстрактом сланцевой сажи добавление вазелина ускорило появление и увеличило частоту опухолей, кроме того, вызвало развитие более многочисленных и злокачественных опухолей, так же, как это наблюдалось в опытах с разведениями камерной смолы.

Допуская такое влияние вазелина, остается все же бесспорным, что экстракт сажи оказывает выраженное канцерогенное действие на белых мышей.

Смесь бензола и вазелина сама по себе не вызвала опухолей у мышей, как показал контрольный опыт. Это и вполне понятно, т. к. ни бензол, ни вазелин не являются канцерогенными для кожи соединениями.

Несмотря на то, что в данных опытах проводилось изучение канцерогенного действия на кожу бензольного экстракта сажи результаты опытов должны быть учтены как обоснование профилактики рака легкого. Дополнительным подтверждением этого может служить тот факт, что в других опытах А. И. Высамяэ (1958а), изучая вопрос о возможности развития пневмокониотического процесса в легких у белых крыс в результате длительного вдыхания сланцевой сажи и летучей золы, отметила развитие у одной крысы (из 51) рака легкого с метастазами в регионарные лимфоузлы.

Вопрос канцерогенного действия сланцевой сажи является весьма актуальным по той причине, что в настоящее время большое количество сланца сжигается в топках, не приспособленных для сжигания такого высокозольного топлива, как сланец. Н. М. Томсон (1956) считает, что больше половины топлива в городах сжигается в малых котельных, выбрасывающих в воздух огромные количества продуктов неполного сгорания. При сжигании сланца в обыкновенных топках дым содержит большие количества продуктов неполного сгорания, в том числе смолистых веществ (Н. М. Томсон, 1953).

Г. Клей и Р. Уиллиамс (Clay, Williams, 1957) указывают, например, что дым из домашних топок содержит в среднем 37% смолы, а дым из заводских топок — 0,5—1%.

Все эти данные подчеркивают необходимость серьезных мероприятий по борьбе со сланцевым дымом.

Заключение

В заключение данной главы подчеркнем, что возрастающая во всем мире, а также в Эстонской ССР, частота рака легкого заставляет обратить серьезное внимание на возможные причины рака легкого. Одной из таких причин, по мнению большинства ученых, являются продукты неполного сгорания горючих ископаемых, попадающих в атмосферный воздух в составе дыма в виде смолистых веществ и сажи. Канцерогенное действие сажи

на кожу человека не подлежит сомнению. Сажа горючих сланцев, содержащая, по данным спектрально-флуоресцентного анализа, 3,4-бензпирен, оказывает на белых мышей в хроническом опыте при нанесении на кожу в виде бензольного экстракта ясно выраженное канцерогенное действие. У мышей возникают (начиная с 5-го месяца) папилломы, которые в значительной части случаев превращаются в злокачественные опухоли (плоскоклеточный рак и цитобластома). Бензольный экстракт сажи горючих сланцев не оказывает на организм подопытных животных заметного общетоксического действия, а употреблявшаяся при изготовлении экстракта сажи смесь бензола с вазелином при нанесении ее на кожу мышей не вызывает появления опухолей.

Признавая ведущую роль атмосферных загрязнений продуктами неполного сгорания топлив в этиологии рака легкого, считаем необходимым обратить сугубое внимание на борьбу с загрязнением атмосферного воздуха сланцевой сажей.

Глава VII

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПРОФИЛАКТИКИ РАКА, ВЫЗЫВАЕМОГО КАНЦЕРОГЕННЫМИ АГЕНТАМИ

Профилактика может дать полный эффект только в том случае, если проведение мероприятий по предупреждению заболевания основано на достоверных сведениях о причинах данной болезни. Также и профилактика рака может быть полностью действенной лишь при условии выяснения причин рака.

В настоящее время нет единой законченной теории этиологии рака, и, несмотря на огромное количество исследований, проведенных в области экспериментальной и клинической онкологии, проблема рака остается на данном этапе развития науки одной из наиболее сложных и актуальных проблем биологии и медицины.

Единая теория, правильно объясняющая все установленные факты и полностью освещающая этиологию и патогенез рака, необходима не только для целенаправленного развития научных исследований по раку, но и для практических мероприятий по предупреждению рака, обеспечивающих наибольший эффект.

Существует ряд теорий рака, которые по некоторым основным вопросам стоят на непримиримых позициях. Это можно объяснить недостаточностью накопленного фактического материала, не дающего еще возможности произвести синтез правильных положений различных теоретических концепций. Соответственно выдвигаются и противоречивые установки относительно предупреждения опухолей.

Из выдвигавшихся теорий в настоящее время заслуживают внимания мутационная, полиэтиологическая, вирусная и биохимическая теории. Важно учесть, что эти теории неравнозначны по своему охвату и содержанию, в связи с чем их невозможно сравнивать и противопоставлять на одном уровне. Можно выделить две основных группы этиологических концепций: полиэтиологическую теорию и моноэтиологическую, т. е. вирусную теорию. Первая признает множественность внешних причин опухолей, вторая рассматривает как причину опухолей экзогенный убиквитарный вирус, попадающий в организм извне на какой-то стадии его развития и вызывающий опухоль при вспомо-

гательном действии ускоряющих, провоцирующих или разрешающих факторов (канцерогенных агентов) [Л. А. Зильбер, 1954, 1956, 1956а, 1958, 1959; А. Д. Тимофеевский, 1954; У. Стенли (Stanley, 1957, 1958); Л. Дмоховский (Dmochowski, 1953); Ш. Оберлен и М. Герен (Oberling, Guérin, 1954) и др.].

В соответствии с этими теориями подход к обоснованию профилактики опухолей неизбежно будет различным. С точки зрения полиэтиологической теории, необходимо предохранять человека от воздействия на него канцерогенных факторов внешней среды. Если же исходить из позиции вирусной теории, то профилактику следует нацелить с одной стороны на предупреждение попадания вируса в организм, для чего нужно изучать пути распространения вируса, с другой стороны — на иммунизацию организма против вируса. Л. А. Зильбер (1958) даже прямо высказывает эту мысль как логический результат своей концепции об экзогенном вирусе как универсальной причине опухолей: «Хотя нужно еще много работать над установлением роли вирусов в этиологии тех или иных опухолей, имеющиеся уже сейчас данные позволяют сделать выводы практического значения. Нельзя дальше игнорировать возможность распространения рака путями, существующими для других вирусных заболеваний (разрядка наша. — *П. Б.*)».

Из этого, по-видимому, следует сделать вывод, что профилактику опухолей предлагается строить по тем же принципам, как предупреждение оспы, гриппа, полиомиелита и т. д.

Спустя год Л. А. Зильбер (1959) публикует, однако, вторую статью, в которой предлагается изучать распространение раковых заболеваний уже в ином плане. Указывая, что раковые заболевания неконтагиозны, и опираясь на концепцию Л. Гросса (Gross, 1958, 1958а) о «вертикальной» передаче (от матери к потомству) лейкоза мышей, Л. А. Зильбер рекомендует изучать так называемый семейный рак путем подробного обследования всех членов таких семей в ряде поколений и проводить изучение заболеваемости раком персонала онкологических учреждений и их потомства в ряде поколений. Автор считает при этом возможным называть такие исследования эпидемиологическими и предлагает их поручить эпидемиологам взамен изучения дизентерии и кишечных инфекций. Нам представляется более правильным относить подобные исследования к изучению наследственности. В этой связи нельзя оставить без внимания одну весьма важную сторону концепции Л. Гросса, которую Л. А. Зильбер не упоминает. Так, Л. Гросс (1958а) отличает наследственные заболевания от «вертикальной передачи» болезни по той причине, что приобретенное даже много поколений тому назад заболевание (опухоль) не может называться наследственным — известно, что формальная генетика отрицает возможность наследования приобретенных признаков. Поэтому ав-

тор и выдвигает понятие о «вертикальной передаче». Нам представляется, что такое обоснование не оправдано, и более правильным было бы в данном случае говорить о наследовании приобретенной повышенной восприимчивости к опухоли. Едва ли подобные вопросы могут быть предметом эпидемиологических исследований, и тем более трудно предположить, что такими путями могут распространяться другие вирусные заболевания (см. выше, Л. А. Зильбер, 1958). Трудно себе в конце концов представить, чтобы профилактика опухолей, обоснованная подобными концепциями вирусной теории рака, могла быть не только эффективной, но даже и реально осуществимой.

Сторонники множественности причин опухолей высказывают в общих чертах одинаковые взгляды на этиологию и профилактику опухолей, но подразделяются на две главные группы в соответствии с тем, как они рассматривают ближайшую причину и механизм опухолевого превращения клетки, приводящего к бесконтрольному росту.

Одни считают, что под влиянием внешних воздействий в хромозомах клетки происходят внезапные и необратимые мутации (подобно мутациям в понятии автогенетиков), приводящие к возникновению злокачественной опухоли. Другие придерживаются убеждения, что те же экзогенные факторы вызывают в клетке постепенные биохимические изменения ее компонентов. Мутационная теория (К. Бауер, 1949) не может объяснить ряда фактов, в том числе предшествующих злокачественной стадии опухолевых изменений и наблюдаемого, как правило длительного, скрытого периода между окончанием действия канцерогенного агента из внешней среды и появлением опухоли. Вариант мутационной теории, по которому мутируют не хромозомы, а цитоплазматические наследственные частицы (Х. Нотдурфт, Nothdurft, 1948; Х. Друкрей, 1954, и др.), также не меняет сущности теории, так как момент внезапности и выдвинутый К. Бауером принцип «все или ничего» остаются в силе. Фактические данные заставили в последние годы значительно видоизменить мутационную теорию. Так, Ф. Бернет (1957) считает, что в основе опухолевого превращения клеток лежит соматическая мутация в широком смысле (изменение наследственности), причем имеет место многоступенчатое прогрессирующее (постепенное) изменение наследственных свойств под влиянием внешних факторов. В таком же смысле высказывается Ф. Зелих (Seelich, 1956), который полагает, что различные канцерогенные агенты могут обусловить изменение наследственных систем в клетке, причем это изменение может происходить постепенно и медленно или быстро, например при внедрении в клетку чужеродной (опухолевой) нуклеиновой кислоты, действующей как трансформирующий, агент.

Н. Н. Литвинов (1960) также говорит о соматической мутации, лежащей в основе канцерогенеза. Такие варианты мута-

ционной теории приближают ее по существу к биохимической теории, рассматривающей опухолевое превращение клетки как результат постепенных биохимических (обменных, энзиматических и т. п.) изменений нормальных компонентов клетки (Л. М. Шабад, 1947; Б. И. Збарский, 1947; Н. Н. Петров, 1958; И. М. Нейман, 1958, и др.). Следует безусловно согласиться с Н. Н. Петровым (1958), отвергающим автогенетический термин «мутация» и предлагающим заменить его обозначением «опухолеродное превращение».

Подавляющее большинство видных онкологов (патологов, биохимиков, клиницистов и т. д.) убеждено, что первопричиной опухолей являются множественные факторы внешней среды [Н. Н. Петров, 1947, 1954, 1958; Л. М. Шабад, 1947; И. М. Нейман, 1958; В. Хюпер, 1957; А. Хэдоу (Haddow, 1957); Ф. Бэрнет, 1957; В. Фишер, 1956, 1957; Г. Домагк, 1953, 1956; А. Граффи, 1954, 1956; И. Беренблюм, 1956; Ф. Бюхнер (Büchner, 1956); П. Стейнер, 1955; А. Бутенандт и Г. Данненберг, 1956; Ф. Шмидт (Schmidt, 1953, 1956); Е. Каудри, 1958, и многие другие].

Большинство названных авторов рассматривает опухолевые вирусы как один из факторов внешней среды, действующий наравне с другими агентами (физическими и химическими). Часть авторов допускает, однако, с различной степенью вероятности, возможность эндогенного (цитоплазматического) происхождения опухолевого вируса (Н. Н. Петров, 1958; Л. М. Шабад, 1947; И. М. Нейман, 1958; А. Граффи, 1956; Ф. Бюхнер, 1956; Ф. Шмидт, 1956, и ряд других).

Именно этот вопрос — является ли опухолевый вирус чужеродным (экзогенным) инфекционным живым организмом или химическим соединением, превратившимся в вирусоподобный агент, в ряде случаев отделимый от клетки, — и является предметом разногласий между двумя господствующими теоретическими течениями в онкологии, которые можно, по примеру Н. Н. Петрова (1958), рассматривать как инфекционную и трансформационную точку зрения.

Можно отметить, что наиболее категоричные сторонники вирусной теории, как Л. А. Зильбер и А. Д. Тимофеевский, также видят всю суть разногласий именно в этом вопросе. Так, А. Д. Тимофеевский (1954) прямо пишет: «Особенно важное значение для разрешения проблемы опухолевого роста имеет выяснение вопроса о происхождении опухолеродных вирусов — эндогенном или экзогенном. Если встать на точку зрения, что опухолеродные вирусы возникают эндогенно, под влиянием канцерогенов, тогда вирусное учение происхождения опухолей теряет свое значение и делается лишь вариантом химической теории...».

Различные точки зрения отечественных онкологов были предметом дискуссии уже на I Всесоюзной онкологической конференции в 1947 году, а в дальнейшем — на X сессии общего собра-

ния Академии медицинских наук СССР 19—24 марта 1956 года (Е. Е. Погосянц, 1956) и в не меньшей степени на II Всесоюзной онкологической конференции в Ленинграде 27—31 января 1958 года (М. А. Преснов и др., 1958).

По-видимому, однако, нет оснований для резкого противопоставления вирусной теории другим точкам зрения, о чем свидетельствуют также весьма осторожные и предположительные допущения, которые можно найти у таких крупных сторонников вирусной теории, как У. Стенли (1957, 1958), Ш. Оберлен и М. Герен (1956) и др.

Нам представляется, что можно преодолеть имеющиеся противоречия и что вирусная концепция не потеряла бы ничего, кроме ряда неясностей и нечетко формулируемых предположений, если стать на точку зрения, что под воздействием различных причин внешней среды из нормальных составных частей клетки возникают белковые комплексы типа нуклеопротеидов, обретающие в известных условиях на определенных этапах развития свойства, напоминающие некоторые особенности вирусов.

Предлагаемые нами обобщения не претендуют на оригинальность, так как основные положения излагались уже в трудах Л. М. Шабада (1947), Н. Н. Петрова (1954, 1958), И. Н. Неймана (1958), Р. Виллиса (1953) и др. Во многом схожие мысли опубликованы также Ф. Шмидтом (1953, 1956), Ф. Зелихом (1956) и другими авторами. Мы произвели попытку свести в единую систему основные данные об этиологии и патогенезе опухолей, учитывая при этом, что ряд предположений еще не доказан. Такая полиэтиологически-биохимическая рабочая гипотеза, подлежащая, несомненно, дискуссии и могущая вызвать возражения главным образом среди сторонников вирусной теории, может, однако, уже в настоящем виде дать некоторые направления для дальнейших планомерных научных исследований по проблеме рака и является, по нашему убеждению, наиболее приемлемым обоснованием для проведения профилактических мероприятий.

1. Этиология

Рассматривая этиологию опухолей, необходимо учесть, что невозможно и методологически неправильно противопоставлять причинные факторы внешней среды, составляющие предмет этиологии и ответные реакции организма на эти внешние факторы, являющиеся содержанием патогенеза заболевания, так как одни внешние факторы сами по себе не могут быть причиной болезни — ее можно понимать только во взаимодействии внешних факторов и организма. Поэтому учение о внешних факторах, т. е. этиологию, невозможно отделить от учения о процессах, возникающих в организме, о физиологических механиз-

мах возникновения, развития и ликвидации заболевания, т. е. от патогенеза. Вместе с этим неправильно было бы, как это подчеркивает И. В. Давыдовский (1956), исходя из принципа единства внешней и внутренней среды, произвести слияние понятий этиологии и патогенеза. Наоборот, их следует четко разграничивать, чтобы глубже понимать их взаимопроникновение.

Сказанное относится полностью и к проблеме опухолей, поэтому с целью более глубокого аналитического подхода мы будем рассматривать этиологию и патогенез опухолей раздельно.

В настоящее время не все причинные факторы опухолей изучены. В этой связи следует в первую очередь определить наше отношение к вопросу о наследственных опухолях. И. В. Давыдовский (1956, стр. 16—17) считает наследственные заболевания вызванными внешними факторами, «поскольку передача по наследству предрасполагающих к той или иной болезни физиологических факторов предполагает наследование их как приобретенных признаков», и указывает, что представление о внешней среде не следует понимать упрощенно как о среде, окружающей организм по ходу его индивидуального развития. Вопрос наследственности опухолей был предметом многочисленных исследований, но, как видно из последних сводок Н. Н. Петрова и Л. М. Шабада (1958), В. Фишера (1956), Л. Лоу (Law, 1954) и др., окончательно он еще не решен. Наиболее правильной является разделяемая большинством авторов точка зрения, что наследуется не сама опухоль, а предрасположение (общее или органное) к возникновению опухоли под влиянием различных факторов. По-видимому, те же внешние факторы вызывают закономерно одинаковые опухоли на фоне наследуемых предрасполагающих изменений. К таким выводам приводят данные о так называемых раковых семьях, когда в ряде последующих генераций отмечалась повышенная частота определенных опухолей.

В I главе мы обращали внимание на тот факт, что профессиональные опухоли кожи, хотя и встречаются в различных странах, в которых развита промышленность по переработке горючих ископаемых, в подавляющем большинстве отмечены в Англии. В настоящее время нет удовлетворительного единого объяснения этому явлению. Можно допустить, что горючие ископаемые, добываемые в Англии, дают при переработке более канцерогенные продукты, но убедительных сравнительных данных на этот счет нет. Возможно, что в некоторой степени отличаются технологические процессы. В частности, весьма вероятно, что в Англии применяется больше, чем в других странах, устаревшее, не отвечающее требованиям гигиены оборудование, что можно объяснить как английским консерватизмом, так и (главным образом) экономическими соображениями. Это касается, например, мюль-машины, применяемой в хлопкопрядильных предприятиях Англии, тогда как в других странах введены

более современные машины непрерывного действия (кольцевые и т. д.).

Несомненное значение имеет также большая насыщенность ряда районов Британских островов крупными промышленными объектами. Английская промышленность старше, чем на континенте или в США, что также может иметь влияние на большую частоту профессионального рака, принимая во внимание значительный стаж большого количества рабочих.

По нашему мнению, пристального внимания заслуживает мысль, выраженная в обзоре Ф. Браукмана (Braukmann, 1953). Сравнивая частоту профессиональных опухолей кожи у английских и американских рабочих, автор считает, что в результате выполнения рядом последующих поколений английских рабочих одной и той же или похожей работы получилось нечто вроде инбридинга, вследствие чего последующие поколения легче подвержены воздействию канцерогенной вредности.

Большой интерес представляют в связи с вышеуказанными соображениями эксперименты Л. М. Шабада (1947), в которых удалось доказать, что у потомства мышей, смазывавшихся канцерогенной смолой, под влиянием этого же агента отдаленные опухоли (аденомы легких) возникали значительно чаще, чем у контрольных. Существуют сведения (В. Хюпер, 1957, и др.) о быстром росте смертности от рака легкого в некоторых промышленных центрах Англии по сравнению с другими странами (в 1930—1932 гг. 12,9 на 100 000, в 1952 — 61,4). Возможно, это также следует объяснить развитой промышленностью, дающей большие количества атмосферных выбросов, роль которых в этиологии рака признается большинством авторов (см. гл. VI), а также значением других канцерогенных и коканцерогенных факторов, действовавших на определенную часть населения в течение ряда поколений и обусловивших повышенную восприимчивость к раку.

Можно допустить даже, что в предыдущих поколениях канцерогенное действие факторов внешней среды (сажи, смолистых веществ, минеральных масел и т. п.) не проявлялось клинически в виде опухоли и вызывало лишь предопухолевые изменения, а потомство унаследовало в качестве приобретенного признака повышенную восприимчивость к раку, которая способствовала в дальнейшем проявлению профессиональных (или других) опухолей.

Эти предположения не могут еще считаться окончательно доказанными, но заслуживают детальной проверки на достаточном статистическом материале. В случае подтверждения таких мнений вся проблема канцерогенных вредностей, встречающихся в разных отраслях промышленности, приобретет значительно большее значение, чем это сейчас можно считать.

Аналогичные данные, как и Л. М. Шабад, получал Л. Стронг, вызывая у последующих поколений мышей опухоли желудка

при помощи метилхолантрена (Л. М. Шабад, 1947). Он показал, что путем отбора и скрещивания можно вывести линию мышей, у которых опухоли желудка часто возникают даже без применения метилхолантрена. В свете этих данных следует рассматривать и так называемые чистые линии мышей, у которых возникают с определенной частотой спонтанные опухоли или которые имеют наследуемые особенности восприимчивости к индуцированным опухолям.

Не подлежит сомнению необыкновенное многообразие опухолей, которые в то же время, как указывает М. Ф. Глазунов (1947а, 1958), могут быть классифицированы по различным признакам (по эмбриогенетическому, гистологическому, клиническому, онконозологическому принципу), причем основным критерием является морфология опухолевой ткани. Это приводит к заключению, что и причины опухолей должны быть различными. В одних случаях (рак кожи, рак легких и т. д.) легче проследить причинно-следственную связь между экзогенным фактором и опухолью, хотя и здесь о непосредственном действии можно говорить только условно, так как в любом случае имеет место взаимодействие с организмом. В других случаях, когда экзогенные причины опосредуются организмом путем более сложных механизмов, в большинстве невыясненных, причинно-следственная связь не может быть легко обнаружена. Важно подчеркнуть, однако, что и в таких случаях следует искать экзогенные причины опухолей. То же относится и к наследованию предрасполагающих факторов. Так называемые эндогенные канцерогенные вещества (Л. М. Шабад, 1947, 1958) являются также результатом опосредования внешних причин. В последнее время высказывается мнение (Э. Кеннеуэй, 1957а), что таким эндогенным канцерогенным фактором является холестерин, вокруг скоплений которого в тканях наблюдается развитие опухолей. Гормоны рассматриваются некоторыми авторами (В. Гарднер, Gardner, 1955, 1957) как канцерогены, возникающие эндогенно и действующие на расстоянии (не местно). Вместе с тем В. Гарднер в заключении обзора, составленного на основании 362 работ, допускает возможность, что «ни гормон, ни продукты его обмена не являются канцерогенными веществами». Сомнения относительно канцерогенного действия гормонов высказывает и П. Стейнер (1953), считая, что опухоли, полученные на животных с искусственно резко нарушенным гормональным балансом, не имеют аналогии у человека. Во всех случаях причины гормональных сдвигов следует искать во внешней среде, без изменений в которой невозможно себе представить сдвиги в гормональном балансе организма. Также и другие возможные эндогенные опухолеродные факторы (различные метаболиты) не могут возникнуть без внешних причин.

В настоящее время твердо установлено существование ряда канцерогенных факторов внешней среды, закономерно вызыва-

ющих опухоли при воздействии на организм. Начиная с первых наблюдений Персиваля Потта в 1775 году о причинной связи рака трубочистов с каменноугольной сажей, накоплено много данных о профессиональных опухолях, вызываемых у людей различными агентами, главным образом физической и химической природы. Химических веществ, вызывающих опухоли у людей, сравнительно немного — по последней сводке В. Хюпера (1957) бесспорно канцерогенными для человека химическими веществами являются следующие:

1) неорганические вещества: мышьяк, бериллий, хром, железо, никель, асбест;

2) органические соединения: а) ароматические полициклические соединения: бензол, ароматические амины и азосоединения; каменноугольные: смола, пек, асфальт, сажа, антраценовое и креозотовое масло; растительный деготь, древесный и табачный деготь, древесная сажа; сланцевые и буроугольные масла и смолы; нефтяные: масла, парафин, смолы, пек, асфальт, растворители, сажа, продукты сгорания; б) алифатические углеводороды: изопропиловое масло, иприт (горчичный газ).

В опытах на животных подтверждено канцерогенное действие всех перечисленных веществ, хотя действие их на различные виды животных неодинаковое. Так, например, бета-нафтиламином, вызывающим опухоли мочевого пузыря у человека, удалось такие же опухоли вызвать только у собаки. На животных изучено канцерогенное действие значительного количества различных химических соединений. Так, Дж. Хартуелл (1951) приводит данные о 1329 соединениях, испытанных до 1947 года, из которых канцерогенными оказались 323 соединения (Р. Уиллис, 1953). Следует, однако, подчеркнуть, что далеко не все данные, собранные Хартуэллом из разных источников, одинаково убедительны.

Физические канцерогенные факторы, так же, как и химические, были сначала установлены на основании человеческой патологии и в дальнейшем проверены в опытах на животных. Бесспорно установлено канцерогенное действие ультрафиолетовых лучей с длиной волн ниже 3340 Å (наиболее активная область около 2900 Å) (Н. Н. Петров, 1958; А. Бутенандт и Г. Данненберг, 1956, и др.). Рак кожи, вызванный рентгеновыми лучами, был описан вскоре после их открытия. Бесспорно доказано возникновение рака легких у шнеебергских и яхимовских горняков от воздействия дочерних продуктов радона (Ф. Л. Лейтес, 1958). Известны случаи опухолей у человека от радиоактивного контрастного вещества — торотраста (двуокись тория) и т. д. Большой интерес представляют проведенные Н. Н. Петровым с сотрудниками (1956, 1958) опыты на обезьянах, показавшие канцерогенное действие радиоактивных веществ. Многочисленные данные о канцерогенном действии проникающих излучений приводит Н. Н. Литвинов (1960).

Особое внимание следует, по нашему мнению, обратить на космические лучи, как на вероятный причинный фактор опухолей. К. Бауер (1949) приводит данные опытов, доказавших, что у низкораковых мышей при интенсивном вторичном космическом излучении возникает большое количество спонтанных опухолей и, наоборот, у высокораковых мышей при изоляции от действия таких лучей частота спонтанных опухолей резко снижается. Предположение К. Бауера о том, что сильно проникающие космические лучи играют причинную роль в возникновении сарком глубоко лежащих тканей, подтверждают в последнее время Ю. Кэрблер и П. Франк (Körbler, Frank, 1957), отмечая связь частоты сарком у пожилых людей с максимумами ливней космических лучей в зимнее время.

В качестве третьего вида экзогенных причин возникновения опухолей большинством авторов рассматриваются биологические факторы. Так, В. Хюпер (1957) указывает в качестве причины рака мочевого пузыря у полевых рабочих долины Нила бильгарцию (*Schistosomum haematobium*). Н. Н. Петров (1958) приводит данные экспериментов на крысах, у которых во внутренних органах рядом с цистицерками кошачьего лентеца (*Taenia crassicollis*) развиваются саркомы, считая, что наиболее вероятной является зависимость этих опухолей от химических продуктов, выделяемых цистицерками. Возможно, что и бильгарции действуют таким же образом. Среди биологических канцерогенных агентов особое место занимают опухолевые вирусоподобные агенты, содержащиеся в бесклеточных фильтратах, которыми производится перевивка опухолей.

Исходя из факта, что имеются различные химические канцерогенные соединения, сторонники вирусной теории (Л. А. Зильбер, 1956; А. Д. Тимофеевский, 1954) приписывают канцерогенным агентам роль неспецифических факторов, вызывающих местную тканевую пролиферацию и тем самым способствующих проявлению опухолеродного действия вируса. Имеются, однако многочисленные химические соединения, в том числе кислоты, щелочи, соли тяжелых металлов, органические и другие соединения, вызывающие раздражение и повреждение клеток с последующей местной пролиферацией, но никогда не приводящие к возникновению опухоли.

В ряде серий описанных в предыдущих главах опытов мы могли отметить, что канцерогенные продукты (например, сланцевая камерная смола или ее фракции) вызывают такое же или даже менее резкое раздражающее действие на кожу мышей, чем неканцерогенные или слабо канцерогенные продукты (генераторная смола — см. гл. III или резиновый мягчитель — см. гл. IV). Установлено, что канцерогенный эффект не является пропорциональным раздражающему действию; например, в опытах с разведениями камерной смолы это не вызывает сомнения. Более того, следует особо подчеркнуть общеизвестный факт,

что небольшое изменение химической структуры канцерогенного соединения резко изменяет его опухолеродную активность, вплоть до полной ее утраты (Л. М. Шабад, 1947). Убедительные данные об этом приводятся на основании обширного материала в сводке Г. Бэджера (Badger, 1954). А. Бутенандт и Г. Данненберг (1956) указывают, например, что все 15 возможных пентациклических ароматических углеводородов изучены в отношении их канцерогенной активности и лишь 5 из них оказались активными в разной степени, причем сильно канцерогенными являются только 1,2,5,6-дибензантрацен и 3,4-бензпирен, а, например, 1,2,7,8-дибензантрацен обладает слабым канцерогенным действием. Это доказывает, что даже небольшое изменение расположения бензильных групп в молекуле соединения изменяет его канцерогенную активность. При введении в молекулу слабо канцерогенного 1,2-бензантрацена двух метиловых групп получается очень сильно канцерогенное соединение 9,10-диметил-1,2-бензантрацен и т. д. Эти факты привлекают в последние годы возрастающее внимание ученых, пытающихся объяснить сущность этих закономерностей. Так, М. Аркос и И. Аркос (Arcos, Arcos, 1958) выявили, что при канцерогенезе играют значительно большую роль, чем предполагается, стереохимические закономерности. А. Пульман и Б. Пульман (Pullman, Pullman, 1955) выдвинули на основании многочисленных экспериментов теорию о зависимости канцерогенной активности от густоты π-электронов в соответствующих активных участках (К-областях) молекулы ароматического углеводорода. Существенными в этом направлении являются также работы А. Лакассаня с соавторами (Lacassagne etc. 1956). Эти данные, бесспорно, свидетельствуют об определенной специфичности канцерогенных агентов. С другой стороны, известно, что ряд канцерогенных соединений обладает отчетливой видоспецифичностью. Например, 3,4-бензпирен, вызывающий закономерно (до 100% случаев) рак кожи при смазывании мышей, оказывается малоактивным при нанесении его на кожу крысы. А. Бутенандт и Г. Данненберг (1956), Е. Каудри (1958) и др. указывают, что до сих пор не удалось еще вызвать опухолей ароматическими полициклическими углеводородами у собаки и обезъяны. Установлено также, что разные инбредные линии мышей имеют различную чувствительность по отношению к канцерогенным соединениям (Дж. Гринштейн, Greenstein, 1947; И. Беренблюм, 1954, и др.). Вместе с тем известно, что одно и то же соединение может вызвать как одинаковые, так и разные опухоли у различных видов животных и в различных тканях одного и того же животного. Поэтому можно говорить лишь об относительной специфичности канцерогенных соединений (Л. М. Шабад, 1947). Против представления о ведущем значении местного раздражающего действия в генезе экспериментального рака говорят также так называемые отдаленные опухоли, возникающие во внутренних органах при

накожном применении канцерогена, например, аденомы легкого при смазывании каменноугольной смолой кожи (Л. М. Шабад, 1947) или при воздействии фракциями камерной смолы (см. гл. V). В опытах Л. А. Грицюте (1956) мышам вводился внутрибрюшинно уретан, в результате чего возникали аденомы легкого в четкой зависимости от применявшейся дозы. Зависимость времени появления и частоты возникающих при действии канцерогенного соединения опухолей от дозы установлена многочисленными экспериментами (см. И. Беренблюм, 1954).

Кроме того, имеются неопровержимые данные о повышении частоты профессиональных опухолей с удлинением стажа работы (Р. Фишер, 1953,и др.), что также зависит от увеличения суммарной дозы канцерогенного агента (см. гл. I.).

В экспериментах на животных установлен феномен так называемого коканцерогенного действия различных неканцерогенных раздражающих факторов. В обзоре И. Беренблюма (1954) приведен обширный фактический материал многочисленных исследователей, свидетельствующий об ускоряющем и усиливающем действии различных химических соединений и травмы при воздействии канцерогенных агентов. Существуют также вещества, действующие антиканцерогенно, подавляющие возникновение опухолей, вызываемых канцерогенными агентами.

Ряд веществ потенцирует действие канцерогенных агентов. Так, А. Хортон, Д. Денман и Р. Троссет (1957) установили потенцирующее действие алифатических углеводородов. В IV главе приведены данные об установленном нами потенцирующем действии медицинского вазелина, состоящего из парафиновых углеводородов с различной точкой плавления. В V главе показано наличие в камерной смоле соединений, способствующих и препятствующих действию канцерогенных соединений.

Эти экспериментальные данные имеют большое значение и для человеческой патологии. Нет сомнения, что комбинации различных канцерогенных агентов даже в весьма малых дозах с определенными веществами могут иметь большое значение при возникновении рака у человека. Ряд авторов (Ф. Бернет, 1957; Э. Кеннеуэй, 1957; В. Хюпер, 1957; С. А. Абольник, 1960, и др.) подчеркивает значение комбинированного действия различных канцерогенных агентов причем особенно выделяется значение для человека слабых канцерогенных факторов (Э. Кеннеуэй, 1955; П. Котин, 1958, и др.).

В свете данных о коканцерогенном и потенцирующем действии следует, по нашему мнению, понимать и так называемые бытовые раки и роль травмы в возникновении рака у человека. Большое внимание уделяется пищевому фактору в генезе рака пищевода и желудка. Л. Ф. Ларионов (1955) указывает, например, что рак пищевода составляет в прибалтийских республиках 2,5% всех опухолей, а в Якутской АССР — свыше 20%, и отмечает, что едва ли можно сомневаться в том, что питание мерз-

лой рыбой и питье очень горячего чая играют при этом свою роль. В. Фишер (1956) связывает повышенную частоту рака желудка в отдельных странах с обильным потреблением жирной пищи. На возможное слабое канцерогенное действие холестерина, поступающего с пищей, указывает также Э. Кеннеуэй (1957). Р. Уиллис (1953) рассматривает травму как фактор, вызывающий опухоль в тканях, подготовленных канцерогенами. По-видимому, именно комбинированное действие разных (канцерогенных и неканцерогенных) агентов является причиной большинства (если не всех) опухолей человека. Об этом в настоящее время имеется еще мало данных, они могут быть получены в результате длительных целенаправленных исследований, особенно в области географической патологии рака и статистики.

По нашему мнению, заслуживает особого внимания совместное действие пищевых факторов и травмы с такими канцерогенными агентами, как ультрафиолетовые лучи, космическое и радиоактивное излучение. Возможно, что именно эти факторы являются причиной большинства опухолей, которые сейчас расцениваются как «спонтанные» и о которых Л. А. Зильбер (1956) говорит, что они возникают «естественными путями, а не в результате какого-либо определенного воздействия».

Одним из наиболее веских доказательств этиологического значения различных факторов внешней среды служит успешная ликвидация тех или иных опухолей в результате устранения причинного фактора. Профессиональный рак рентгенологов, встречавшийся часто в начале столетия, сейчас в результате применения защиты от лучей практически ликвидирован (Н. Н. Петров, 1958). Рак мошонки, поражавший в Англии в 19 столетии значительную часть трубочистов, теперь встречается крайне редко (Дж. Браун, Дж. Торнтон, 1957). Частота рака кожи в шотландской сланцевой промышленности резко снизилась после внедрения комплекса профилактических мероприятий (У. Смит, 1952).

Эти и другие подобные данные являются также основным подтверждением эффективности профилактики и дают основание для разработки мероприятий по предупреждению других профессиональных опухолей.

Известно, что большинство типичных опухолей различных органов человека имеет характерные гистологические особенности, установленные уже давно.

Описания авторов прошлого века, как правило, вполне соответствуют современным представлениям и являются основой гистологической диагностики опухолей. По-видимому, причины этих опухолей весьма константные и не могут подвергаться биологической изменчивости, как это установлено относительно возбудителей инфекционных заболеваний (Н. Н. Жуков-Вережников, И. Н. Майский и Л. А. Калиниченко, 1955; П. Ф. Здродовский, 1959, и др.). Это говорит о том, что эти причины не являются живыми существами — инфекционными организмами.

И действительно, какие-либо доказательства заразности опухолей отсутствуют (Н. Н. Петров, 1958; Л. А. Зильбер, 1959, и др.). Нет сведений также и об эпидемических вспышках или природной очаговости и движении опухолей согласно законам эпидемиологии. Тем более не имеется данных об эффективности противоэпидемических мероприятий в борьбе против рака, тогда как положительное значение мер профилактики, устраняющих причины опухолей, доказано практикой.

В связи со сказанным невозможно согласиться с мнением Л. А. Зильбера (1958, 1959) (являющимся логическим результатом его концепции об экзогенно-вирусной этиологии опухолей) о том, что следует начать изучение эпидемиологии опухолей человека (см. выше). С другой стороны, исследования последних лет по распространению рака легких в разных странах, приведенные в сводке Р. Долля (1955), доказывают, что плоскоклеточный и мелкоклеточный рак легких, частота которого возросла у мужчин, обусловлена распространением курения и развитием промышленности и автотранспорта. В. Хюпер (1957) приводит данные, показывающие зависимость частоты рака легких от величины города и концентрации в нем промышленности. Показано также, что в деревнях рак легких встречается значительно реже, чем в городах. Такая «очаговость» зависит от экзогенных факторов, в основном уже изученных и не имеющих ничего общего с инфекционными агентами.

Многочисленные опыты на животных, начиная с экспериментов К. Ямагива и К. Ичикава (1917), доказывают, что факторы, вызывающие профессиональные опухоли, являются канцерогенными и для подопытных животных. Обратная закономерность, однако, не во всех случаях доказана, в частности, это касается чистых канцерогенных соединений, тогда как комплексные смеси (смолы, смазочные масла и др.) действуют, как правило, на человека так же канцерогенно, как и на подопытных животных, особенно если основываться на испытаниях, проведенных на нескольких видах животных. Нельзя например, утверждать, что 3,4-бензпирен является для человека в такой же степени активным канцерогенным соединением, как для мыши (см. гл. I, раздел 5). Наоборот, создается впечатление, что для обезъяны и человека имеют значение другие соединения или комбинации каких-то соединений. Имеются, в частности, данные, что в сланцепродуктах и продуктах переработки каменного угля содержатся другие канцерогенные соединения, кроме 3,4-бензпирена, а в нефтепродуктах, вызывающих рак кожи у человека, 3,4-бензпирен отсутствует. Нами установлено, что фракции сланцевой камерной смолы, не содержащие 3,4-бензпирена, оказывали на мышей и кроликов канцерогенное действие (гл. V). Следовательно, сланцевая камерная смола также содержит другие канцерогенные соединения, кроме 3,4-бензпирена. Особо следует подчеркнуть, что американские нефтепродукты, полученные путем кре-

кинга и не содержащие 3,4-бензпирена, вызвали рак кожи у обезьян (макак резусов) (К. Сугиура, У. Смит, Д. Сандерлэнд, 1956), тогда как 3,4-бензпиреном и другими полициклическими углеводородами не удалось до сих пор получить рака у обезьяны — наиболее близкого к человеку в эволюционном аспекте животного (А. Бутенандт и Г. Данненберг, 1956; Е. Каудри, 1955, и др.). Хотя действие канцерогенных соединений изучалось на многих видах животных, все же мы не имеем еще достаточных данных об этом действии на разные виды в эволюционном аспекте. В этом отношении очень ценны исследования с радиоактивными соединениями, проведенные Н. Н. Петровым (1956, 1958) с сотрудниками на обезьянах, результаты которых близки к данным из человеческой патологии.

В свете изложенных взглядов на этиологию опухолей следует, по нашему убеждению, понимать и основные цели и направления профилактики опухолей.

Во-первых, необходимо добиваться максимального уменьшения контакта с канцерогенными агентами внешней среды, особенно с продуктами переработки горючих ископаемых, в том числе и горючих сланцев, и с продуктами неполного сгорания топлив (сажа), с радиоактивным излучением и другими известными канцерогенными агентами.

Во-вторых, следует улучшить систему регистрации и извещения о случаях профессиональных опухолей, для чего необходимо тщательно изучать профессиональный анамнез при каждом обнаружении опухоли в любом лечебно-профилактическом учреждении.

В-третьих, как обоснование профилактических мероприятий следует учитывать не столько определение содержания 3,4-бензпирена, который может служить лишь косвенным показателем канцерогенной активности для человека, сколько данные биологического опыта с неидентифицированными сложными смесями, экспериментальные данные по которым почти полностью переносимы на человека.

Для профилактики опухолей имеют решающее значение дальнейшие научные исследования, целью которых наряду с другими задачами является:

1) выявление новых канцерогенных агентов внешней среды,

2) изучение роли космических лучей и других физических факторов в этиологии опухолей,

3) изучение связей наследственности предрасположения к опухолям с факторами внешней среды,

4) изучение комбинированного действия различных канцерогенных агентов (сильнодействующих и слабых) между собой и с соединениями, обладающими коканцерогенным или потенцирующим, а также антиканцерогенным действием,

5) выяснение действия различных чистых канцерогенных соединений в аспекте эволюционной патологии на разные виды

животных, включая приматов, с конечной целью установить и выяснить общебиологические закономерности канцерогенного действия.

2. Патогенез

Ответные реакции организма, вызванные воздействием этиологического фактора внешней среды и составляющие сущность опухолевого процесса, чрезвычайно сложны. Патогенезу опухолей посвящено огромное количество исследований и тем не менее многие вопросы еще не ясны. В рамках настоящей работы рассмотрим кратко лишь некоторые вопросы патогенеза опухолей, одна часть которых касается основ профилактики опухолей, вытекающих из положений излагаемой рабочей гипотезы, другая же часть может быть в известной степени подтверждена результатами проведенного нами исследования.

Большинство исследователей считает, что основные сдвиги при возникновении опухоли происходят в одной или нескольких клетках [по Р. Уиллису (1953) — в поле клеток] и что влияние со стороны организма, составляющего среду для этих клеток, не является ведущим. Соглашаясь с этим положением, необходимо, однако, иметь в виду, что воздействие внешних причин на клетки не может быть понятно изолировано от взаимосвязей пораженных клеток с их окружением, которое может модифицировать, задерживать или нейтрализовать канцерогенный агент. Например, известно, что ультрафиолетовые лучи не проникают глубоко в ткани организма, действуя лишь на поверхностные слои клеток кожи.

О механизме непосредственного действия канцерогенных агентов на клетки известно еще мало.

А. Граффи (1954, 1956) путем тщательных флуоресцентно-микроскопических исследований показал, что 3,4-бензпирен фиксируется на митохондриях клеток эпидермиса. Изучая морфологию этих клеточных структур под электронным микроскопом, удалось показать различные их изменения по сравнению с митохондриями гомологичных нормальных клеток. Дж. Миллер и Э. Миллер (Miller, Miller, 1953) приводят обширный фактический материал о механизме действия аминоазосоединений на печень и выдвигают гипотезу, что в клетках печени белки связываются с азокрасителем (вернее его производным), причем их синтез прекращается, а последующие поколения клеток, уже не содержащие этих белков, превращаются в опухолевые. Эти авторы считают, что как опухолеродные вирусы, так и химические канцерогенные вещества и лучистая энергия приводят к одному и тому же результату путем изменения белкового (ферментного) баланса клетки. Т. А. Корестелева (1957, 1959) показала, что при воздействии канцерогенного соединения изменяются антигенные

свойства клеточных белков, что свидетельствует об их глубоком изменении и связывании белков с остатками канцерогена. Исходя из современных представлений о характере наследственной субстанции как о нуклеопротеиде и учитывая, что опухолевые клетки представляют собой новую породу клеток с новыми, отличающимися от нормальных, наследственными свойствами, будет правильным говорить именно о нуклеопротеидах как о химическом субстрате, подвергающемся воздействию канцерогенных агентов. Точка зрения Б. И. Збарского (1947) о туморпротеине подвергается в последнее время критике. Так, А. Н. Паршин (1958) на основании биохимических исследований отрицает наличие в опухолях специфических белков (туморпротеинов) и считает вероятным, что изменение активности некоторых энзимов приводит к изменению количественного состава нуклеиновых кислот и белков в компонентах клетки, в результате чего наступает опухолевое превращение последней. В свете этих данных нуклеопротеиды, как сложные комплексы нуклеиновых кислот и белков, можно рассматривать как носители опухолевых свойств клеток. Несомненно, однако, что биохимическая сущность опухолевого превращения далеко не ясна, как это подтверждают авторы одного из последних обзоров С. Кит и А. Гриффин (Kit, Griffin, 1958). Н. Н. Петров (1958), А. Граффи (1956), Ф. Бэрнет (1957), Дж. и Э. Миллеры (1955) и другие авторы считают, что изменения в белковых структурах клетки приводят к ее высвобождению из-под контроля организма. По современным представлениям (И. А. Уткин, 1956) в основе регуляции клеточного деления лежат обменные процессы, каковы механизмы этих процессов — неизвестно. Установлены различия в нуклеиновом обмене нормальных и опухолевых клеток (И. А. Алов (1959); А. Граффи и Г. Биелка (1959) и др.). Не подлежит сомнению, что регуляция и контроль над физиологическими и патологическими процессами роста и деления клеток (в том числе и опухолевых) осуществляется целостным организмом различными тесно взаимосвязанными путями, из которых можно выделить в качестве основных четыре механизма: 1) нервная регуляция, 2) гормональная регуляция, 3) иммунологические реакции, 4) межклеточные взаимодействия.

Современные исследования во все возрастающей степени подчеркивают постепенность развития опухолей и лежащих в их основе изменений белковых комплексов клетки (А. Граффи, 1956; Ф. Зелих, 1956; Г. Раш, 1956, и др.). Постепенность опу- что даже сторонники мутационной теории вынуждены учитывать их и допускают последовательные мутации (Ф. Бернет, 1957), приводящие к постепенному развитию опухоли.

Ряд исследователей уже давно подчеркивал, что не следует холевого процесса настолько очевидна и подтверждена фактами, резко отграничивать злокачественные опухоли от доброкачественных. Они, несомненно, являются звеньями одного опухолевого

процесса, в основе которого лежит постепенное превращение опухолевого нуклеопротеида, который по различным причинам (продолжающееся канцерогенное или неспецифическое коканцерогенное воздействие, изменение контрольных и защитных механизмов организма) постепенно переходит в нуклеопротеид, характерный для злокачественного роста.

По Л. М. Шабаду (1956) опухолевый процесс протекает всегда по единому типу, проходя в более или менее ясно выраженной форме следующие стадии: 1) диффузная неравномерная гиперплазия ткани; 2) отдельные первично-множественные пролифераты (без воспаления и рубцевания); 3) доброкачественная опухоль, возникающая иногда быстро, иногда исподволь из этих очагов пролиферата; 4) злокачественная опухоль, развивающаяся из доброкачественной. В дальнейшем Л. М. Шабад (1959а) значительно упростил эту схему. Развитие опухоли происходит постепенно, причем некоторые стадии бывают трудно установимы. Часто нелегко провести четкую границу между доброкачественной и злокачественной опухолью. Наблюдения многочисленных авторов, а также наши исследования, приведенные в гл. III—VI, отчетливо документируют такую постепенность развития опухолей. При этом следует подчеркнуть, что озлокачествление доброкачественной опухоли происходит не во всей массе последней, а начинается с одного или нескольких отграниченных участков опухолевой ткани (см. гл. IV).

По-видимому, нет оснований к резкому противопоставлению, как это делает И. Беренблюм (1954), вышеизложенной схемы постепенного развития опухоли данным о дремлющем опухолевом зачатке (А. Граффи, 1956), переходящим в зависимые от организма опухоли и дальше в необратимые биологические автономные (т. е. злокачественные) опухоли. В схему Л. М. Шабада также можно включить понятие дремлющего зачатка, не привнося понятия мутации. Что же касается необратимости злокачественной опухоли, то имеются данные ряда авторов (Н. Н. Петров, 1958; У. Бойд, 1957; Г. Гамперл, 1956; Р. Уиллис, 1953, и др.) об обратном развитии даже злокачественных опухолей, не говоря уже о доброкачественных, остановка роста которых или обратное развитие являются нередким явлением, как показали и наши опыты со сланцепродуктами. Принципиально важное значение имеют также изученные Б. Г. Гольдиной (1949) факты, в частности то, что в метастазах злокачественных опухолей может наблюдаться тенденция к дифференциации. Нами также отмечены некоторые случаи подобного характера (см. гл. V и VI). Все это свидетельствует о влиянии организма на развитие опухолевого очага и опровергает мутационную теорию. Опираясь на эти данные, следует считать, что безусловных предраковых состояний нет, т. е. все предшествующие раку стадии могут регрессировать. Вместе с тем бесспорно, что в случаях возникновения злокачественной опухоли предшествующие ста-

дии обязательны, хотя они могут быть мало заметными или не определимы существующими методами диагностики. Что касается предрака в клиническом понимании, то имеется ряд патологических процессов (А. И. Раков, 1958; Н. Н. Петров, 1958), часто, или даже как правило, предшествующих раку. В случаях, когда идет речь о доброкачественных опухолях, имеет место «специфический» предрак; различные дистрофические процессы, рубцы и т. п. следует отнести к неспецифическим формам предрака, вызванных коканцерогенными или потенцирующими факторами. В обоих случаях, однако, отсутствует качество безусловности предракового процесса. Л. Ф. Ларионов (1959) предлагает подразделять предрак на условно предопухолевые процессы (клинический предрак) и на стадию опухолевого превращения (малигнизации), при которой при патолого-анатомическом исследовании можно усмотреть признаки близкого или уже происходящего опухолевого роста тканей. Такая схема, по-видимому, может быть принята в практической работе для устранения существующей путаницы, связанной с понятием предрака.

При развитии всех стадий опухолевого процесса возникают сложные взаимоотношения с регулирующими и защитными механизмами, играющими важную роль в развитии опухоли. Не имея возможности рассматривать эти взаимоотношения (в значительной части еще не изученные) подробнее, укажем лишь, что большое значение имеет нервная регуляция, гормональная система, иммунологические механизмы и межклеточные взаимодействия.

Много внимания уделялось защитной роли соединительной ткани (школа А. А. Богомольца, Г. Домагк, 1956; В. Фишер, 1956, и др.).

Значительный интерес представляют обменные процессы, зависящие от питания [А. Танненбаум и Г. Сильверстон (Tannenbaum, Silverston, 1957)]. В развитии опухолей имеет также большое значение возраст. Р. Уиллис (1953) считает, что в основе этого лежит не какая-то особая сенильность тканей, а фактор времени, требующийся для реализации опухоли, вызванной внешними причинами.

Наиболее сложным является вопрос об эндогенном происхождении так называемых опухолевых вирусов.

Многочисленные эксперименты с перевиваемыми посредством бесклеточных фильтратов опухолями — куриной саркомой Роуса, кроличьей фибромой Шопа и некоторыми другими показали, что бесклеточный фильтрат содержит агент, передающий опухолевые свойства другому организму, как правило, очень близкому к донору. Этот агент имеет некоторые общие свойства с экзогенными вирусами, вызывающими инфекционные болезни: белковая природа, способность к размножению в определенных клетках, такие же размеры, как у некоторых инфекционных вирусов, и антигенные свойства. На этом основании ряд авторов

причисляет этот агент к вирусам. Все указанные свойства могут быть, однако, присущи не только инфекционным вирусам, имеющим экзогенную природу, но и возникающим в клетке нуклеопротеидным комплексам, являющимся основой опухолевого роста.

Работами А. Гирера и Г. Шрамма, Г. Френкель-Конрата и др. (см. А. С. Кривиский, 1958) доказано, что нуклеиновая кислота вируса табачной мозаики может передавать наследственную информацию. Известны также работы о трансформационных свойствах дезоксирибонуклеиновой кислоты. В свете этих данных следует понимать «инфекционность» опухолевых нуклеопротеидов, которая не делает их инфекционными живыми организмами.

При существующей ныне методике стало возможным выделить опухолевый нуклеопротеид у небольшого количества видов опухолей (свыше 20). По-видимому, в результате дальнейшего совершенствования методики станет возможным получение отделимого от клетки фактора у большего количества опухолей. Важно отметить специфичность опухолевого нуклеопротеида, о чем свидетельствует постоянство не только разных видов опухолей, но и клеточной породы одной опухоли. Последние данные Л. А. Зильбера (1958) о том, что агент Роуса вызывает у новорожденных кроликов фиброматозные узлы под кожей, весьма интересны и заслуживают дальнейшего изучения с точки зрения изменчивости опухолевых нуклеопротеидов. В общих чертах можно себе представить, что опухолевые нуклеопротеиды разных опухолей отличаются в отношении одних наследственных кодов, определяющих видо- и тканеспецифичность опухоли, и являются в разной степени схожими по другим кодам, определяющим свойства опухолевого роста.

Значительный интерес представляет также изучение природы так называемого вируса полиомы (А. Граффи и Г. Биелка, 1959), возможно что этот вирус представляет собой нуклеопротеид, утерявший по каким-то причинам специфичность.

Понятие «вирус» не имеет еще на современном уровне знаний четкого определения. Основу этого определения составляют три отрицательных свойства: «вирус не видим в оптическом микроскопе, он не задерживается в бактериальных фильтрах с определенным размером отверстий, не растет на искусственных средах». Что касается первых двух свойств, то они полностью относятся и к крупным молекулам клетки. Тот факт, что нуклеопротеидные комплексы размножаются в живой клетке, также не подлежит никакому сомнению — это и является основой роста клеток и их размножения. В дочерних клетках имеются все составные части протоплазмы в удвоенном количестве. Из этого следует, что упомянутые отрицательные свойства не могут служить основой для перенесения на все нуклеопротеидные комплексы всех свойств инфекционных вирусов, трактуемых с по-

зиций классического учения Л. Пастера об экзогенной природе возбудителей инфекционных заболеваний и с точки зрения привычных взглядов из области инфекционной патологии о непосредственной этиологической роли этих возбудителей.

Вопрос об эндогенном происхождении опухолеродных вирусоподобных агентов еще не решен окончательно.

Напомним выводы некоторых крупных специалистов-вирусологов. Так, К. Родс (Rhoads, 1952) в введении к сборнику, специально посвященному роли вирусов в возникновении опухолей, утверждает: «Если путем введения бесклеточного экстракта какой-либо опухоли можно вызвать образование новой опухоли, то это еще не достаточно для того, чтобы говорить о вирусном происхождении опухоли». Р. Гаррис (Harris, 1953) в большой обзорной статье (254 проработанных труда) о свойствах агента саркомы Роуса № 1 приходит к заключению, что происхождение (экзогенное или эндогенное) агента Роуса так же неясно, как происхождение любого другого вируса. Л. Дмоховский (1953) в обзоре о роли фактора молока в возникновении опухолей, составленном на основании 530 работ разных авторов, также указывает: «Таким образом, фактор молока, по многим своим свойствам близкий к вирусам, можно также рассматривать как цитоплазматический агент». У. Стенли (1958) говорит, что «...мы нередко подходим очень близко к пограничной линии между экзогенным и эндогенным происхождением вирусов». Известный вирусолог Ф. Бернет (1955), перечисляя особенности опухолеродных вирусов, указывает: «... все факты согласуются с тем, что можно было бы ожидать, если они имели бы непосредственное или относительно недавнее эндогенное происхождение». В таком же направлении высказываются Р. Дёрр (Doerr, 1944), автор одного из первых крупных обзоров об опухолевых вирусах, О. Томсен (Thomsen, 1939) и ряд других вирусологов. В последнее время отчетливо выявляется тенденция рассматривать опухолеродные вирусоподобные агенты, бактериофаги и некоторые растительные вирусы как эндогенные образования, в отличие от других вирусов, имеющих экзогенную природу. Что касается растительных вирусов, то Ф. Боуден и Н. Пири (Bawden, Pirie, 1956) на основании многочисленных фактов указывают, что нет резкой разницы между размножением вируса и синтезом нуклеиновой кислоты. К. С. Сухов (1951) также допускает эндогенное происхождение растительных вирусов, хотя в 1959 году (К. С. Сухов, 1959) им высказываются уже иные предположения. Фактический материал, полученный Б. Х. Нурмисте (1958) с вирусами картофеля, можно также трактовать с точки зрения эндогенного происхождения вируса.

О бактериофагах имеются данные, что они не являются паразитами в обычном смысле (П. Николь, Nicolle, 1957). Существенное значение имеют опыты с фагами, меченными радиоактивными изотопами, которые показали, что подавляющее боль-

шинство фаговых частиц не имеет составных частей родительского фага, а синтезируются из белков бактериальной клетки. А. Львов (1956) дает бактериофагу такое определение: «Теоретически это есть специфический, способный к размножению нуклеопротеид или молекула, которая была, есть или может стать инфекционной или патогенной». Глубокое изучение лизогении привело ряд крупных микробиологов (Бордэ, Феликс и др.) к убеждению об эндогенном происхождении фага [Дж. Уилсон и А. Майлз (Wilson, Miles, 1955, стр. 423)]. Наоборот, высказываются мнения и в пользу экзогенного происхождения фага (Д. М. Гольдфарб, 1959, и др.). Известные опыты У. Стенли (1958) по кристаллизации вируса табачной мозаики также доказывают, что это химическая молекула, в таком же смысле следует понимать многочисленные опыты по реконструкции вирусов (сводка А. С. Кривиского, 1958) и по изучению молекулы рибонуклеиновой кислоты, передающей инфекционные свойства вируса табачной мозаики (А. Гирер, Gierer, 1958). Трактовка опухолевых вирусоподобных агентов как возникших эндогенно нуклеопротеидов позволяет объединить в единую концепцию все факты не только вирусологических исследований, но и патологии и клиники. Обширный экспериментальный материал, полученный при изучении канцерогенных агентов, может в таком случае также быть легко объяснен.

Исходя из этого, следует, разрабатывая классификацию вирусов, в понятие «вирус» включать только экзогенные вирусы, а саморепродуцирующиеся нуклеопротеиды (в том числе опухолевые протеиды, некоторые растительные вирусы и фаги) необходимо рассматривать отдельно, учитывая их возможную эндогенную природу, и не наделять их путем необоснованного обобщения всеми свойствами инфекционных живых организмов. При этом инфекционность, понятие о которой следует уточнить в свете современных данных, не может быть основой для классификации. Если за истинными вирусами следует, по-видимому, признавать их экзогенную природу, хотя относительно их филогенеза имеются противоречивые взгляды (Р. Дёрр, 1944; Л. А. Зильбер, 1956; К. С. Сухов, 1959, и др.), то опухолевые нуклеопротеиды являются эндогенными продуктами нормальных клеток, возникшими в результате воздействия внешних причин и приобретающими на разных стадиях развития разную степень отделимости от клеток, становясь условно экзогенными. По-видимому, эти эндогенные саморепродуцирующиеся нуклеопротеиды представляют собой сложные «живые молекулы», стоящие на границе с живыми организмами. Выражение «живые молекулы» следует понимать в том смысле, что эти молекулы могут передавать ряд особенностей жизненных функций другим молекулам, причем они лишены ряда жизненно необходимых функций, обеспечивающих самостоятельные обменные процессы. Как указывает А. С. Кривиский (1958), вирусы на определенных

этапах своего развития вступают с клетками в столь тесные взаимоотношения, которые неизвестны ни в одном случае паразитизма. В связи с этим заслуживают внимания и дальнейшего изучения отношения вирусов и наследственных частиц (молекул) клетки. По мнению У. Стенли (1958), вирусы в определенных случаях выступают как гены, а гены как вирусы. Исходя из этого, У. Стенли (1958) даже ставит вопрос о рациональности пересмотра определения вируса, включив в него нуклеиновую кислоту и, возможно, воспроизводящиеся структуры, не инфекционные в обычном смысле (не покидающие клетку в течение ряда поколений и воспроизводящиеся только во время деления клетки). Ф. Л'Эритье (L'Heritier, 1958) прямо указывает, что нет возможности ясно провести черту между вирусами и агентами, считающимися ответственными за экстрахромозомальную наследственность. Эти агенты (плазмагены) невозможно, однако, идентифицировать с инфекционными микроорганизмами. Весьма сложной является также проблема фактора молока, которую также можно рассматривать как цитоплазматический агент наследственности (Л. Дмоховский, 1956).

Против того, что опухоли вызываются вирусами, идентичными возбудителям вирусных инфекций, свидетельствует и характер роста опухоли, которая, по всеобщему признанию, растет путем размножения клеток с новыми наследственными свойствами, исходя из одной клетки (или нескольких), а окружающие клетки не превращаются в опухолевые. Инфекционные вирусы поражают организм, как правило, другим образом — пораженные клетки разрушаются, высвободившийся из них размножившийся вирус попадает в окружающие клетки, в кровь, лимфу, в нервные стволы и т. д.

Несомненный интерес представляют работы А. Д. Тимофеевского (1954) о злокачественном превращении культуры тканей при воздействии вирусов и канцерогенных соединений. Взятые в отдельности, эти агенты не вызывали озлокачествления. В таком же направлении синергизма причинного фактора и вирусоподобного агента следует понимать и данные П. Роуса и У. Фридевальда (Rous, Friedewald, 1944) о том, что кроличьи вирусные папилломы превращаются значительно быстрее в рак при предварительном воздействии на кожу канцерогенной смолы. По-видимому, аналогичное явление имеет место и при переносе растительных вирусов здоровому растению при тех же экологических условиях, а также при получении лизогенных штаммов бактерий путем «инфицирования» фагом.

Нет сомнения, что основной вопрос о возможности эндогенного происхождения вирусоподобного агента, который мы пытаемся отождествить с присущим каждой опухоли специфическим опухолевым нуклеопротеидом, еще далеко не ясен. Все же уже сейчас ясно, что отсутствуют доказательства для признания инфекционного вируса универсальной непременной причи-

ной опухолей (Н. Н. Петров, 1958). Полученные в последнее время иммунологические данные об аутоантигенах, возникающих в клетках как при введении бесклеточного фильтрата (Л. А. Зильбер, 1956), так и при воздействии канцерогенного соединения (Т. А. Корестелева, 1957, 1959), также подтверждают это.

В заключение подчеркнем, что рассмотрение опухолевого процесса как единого процесса можно понимать только в смысле общей тенденции к нерегулируемому, безудержному росту. Механизмы же развития различных опухолей могут быть весьма различными в зависимости от различных причин, порождающих их. Опухолевые нуклеопротеиды специфичны для каждого конкретного вида опухоли. Учитывая это, нет оснований рассчитывать ни на одинаковые мероприятия по предупреждению опухолей, ни на единое средство их лечения.

В области патогенеза опухолей имеется огромное количество открытых и неясных вопросов и противоречий, требующих дальнейшего всестороннего исследования объединенными силами биологов, медиков, физиков и химиков.

Для уточнения необходимых профилактических мероприятий назовем некоторые целесообразные направления научных исследований:

1) выяснение фило- и онтогенеза вирусов с целью дифференциации их от эндогенных вирусоподобных агентов, стоящих на грани с живыми организмами, и составление классификации вирусов,

2) углубление иммунобиологических и биологических исследований для обоснования способов ранней диагностики и терапии предопухолевых изменений и профилактики озлокачествления,

3) изучение противоопухолевых защитных механизмов организма с целью управлять ими в желаемом направлении и ряд других.

Заключение

Резюмируя изложенные в данной главе теоретические основы профилактики опухолей, следует подчеркнуть, что наиболее ясным и подтвержденным практикой путем профилактики опухолей является устранение их причин — канцерогенных факторов внешней среды человека.

Сторонники вирусной теории также ратуют за борьбу против канцерогенных агентов (А. Н. Сысин, Л. А. Зильбер, В. А. Рязанов, Л. М. Шабад, 1956), но трактуют их как патогенетические факторы и ищут других основных путей профилактики опухолей, подобных борьбе против инфекционных болезней (Л. А. Зильбер, 1958).

Нам представляется наиболее плодотворным иной путь. Рассматривая в качестве причин опухолей различные (главным образом химические и физические) агенты внешней среды, следует вести борьбу против них и не ослаблять эту борьбу, оправдавшуюся на практике, попытками отождествлять рак с инфекциями, вызываемыми вирусами, или направлять усилия на поиски гипотетической вертикальной трансмиссии опухолеродного «вируса».

Не отрицая значения иммунологических исследований в онкологии и даже допуская возможность, что в будущем будут найдены средства изменения восприимчивости организма к воздействию канцерогенных агентов, на основании изложенных теоретических взглядов следует признать безусловно правильным проведение профилактики в главном направлении — устранять из внешней среды человека известные канцерогенные агенты, выявлять новые экзогенные опухолеродные факторы и изучать этиологию «спонтанных» опухолей с конечной целью оздоровления окружающей человека среды путем уменьшения до минимума контакта человека с канцерогенными воздействиями.

Если мы на данном этапе можем с уверенностью рекомендовать мероприятия по предупреждению профессиональных опухолей и в возрастающей степени убеждаемся в целесообразности оздоровления воздушной среды и борьбы против курения табака с целью предупреждения рака легкого, то несомненно, что по мере выявления различных причин других видов рака, причисляемых сейчас из-за незнания причин к спонтанным, будут расширяться возможности проведения профилактики рака.

Глава VIII

ПУТИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ КАНЦЕРОГЕННОГО ДЕЙСТВИЯ ПРОДУКТОВ ПЕРЕРАБОТКИ ЭСТОНСКОГО СЛАНЦА

Профилактика рака в широком смысле состоит из множества практических мероприятий, применяемых до появления или на разных стадиях развития опухолей. В общих чертах эти мероприятия могут подразделяться на гигиенические, призванные оздоровлять окружающую человека среду и устранять тем самым канцерогенные вредности, предупреждая их воздействие на организм, и лечебно-профилактические, обеспечивающие своевременное выявление и лечение предраковых изменений, ранних стадий или рецидивов рака.

Гигиенические мероприятия наиболее эффективны в том случае, когда известно, какие вредности требуется устранить, другими словами, если установлены причины тех или иных видов опухолей. Лечебно-профилактические мероприятия проводятся в жизнь при уже существующем ответном изменении организма, которое в подавляющем большинстве случаев (так называемые спонтанные опухоли) является результатом неизвестных причин. Только одна группа опухолей — профессиональные опухоли — и некоторые так называемые бытовые опухоли (в том числе опухоли кожи, вызываемые чрезмерной инсоляцией, рак кангри, рак полового члена, по-видимому, рак пищевода и некоторые другие формы) вызываются причинами, изученными в большей или меньшей степени. Не подлежит, однако, сомнению, что со временем будут выявлены и другие причины бытового или профессионального характера, которые можно поставить в связь с определенными формами рака. Такое развитие можно наблюдать, например, в отношении рака легкого — все больше растет уверенность, что в этиологии этого вида рака наряду с продуктами неполного сгорания топлив, загрязняющих атмосферу, играет значительную роль вредная привычка — курение табака.

Выяснение причин разных опухолей затрудняется тем обстоятельством, что, по убеждению многих ученых, опухоли вызываются комбинациями различных агентов внешней среды.

Все же при достаточном внимании и необходимой настороженности врачей, выявляющих опухоли или предопухолевые изменения у больных, и путем специальных исследований географического распространения разных видов рака можно будет установить этиологические факторы возрастающего количества видов опухолей. Это требует от всех врачей внимательного изучения анамнеза больного с упором на особенности профессионального труда и быта, питания, разных привычек и т. д. Таким путем клиническое обследование больного раком или предраковым заболеванием, являясь необходимым звеном профилактики рака, проводимой лечебно-профилактическими средствами, может давать чрезвычайно ценные указания, при условии убедительного статистического обобщения, для проведения соответствующих гигиенических мероприятий, нацеленных на устранение выявленных причин рака.

Все сказанное относится и к опухолям, которые могут возникать у людей, соприкасающихся с продуктами переработки горючих сланцев. Необходимо, чтобы врачи различных специальностей (онкологи, хирурги, дерматологи, терапевты и т. д.), к которым обращаются больные с предраковым заболеванием или раком, тщательно выясняли, не имел ли больной контакта со сланцепродуктами или не жил ли он в зоне интенсивного задымления сланцевыми дымовыми выбросами. Выявление такой связи, на конкретных формах которой мы остановимся ниже, имеет большое значение, так как сможет значительно убедительнее подчеркнуть необходимость проведения в жизнь соответствующих гигиенических профилактических мероприятий, которые в современных условиях можно обосновать преимущественно экспериментальными данными.

Целью настоящей главы и является, во-первых, рассмотреть вопрос, в какой степени могут те или иные данные научных исследований обосновать проведение профилактических мероприятий, в частности применительно к сланцевой промышленности, и, во-вторых, изложить основные пути предупреждения канцерогенного действия продуктов переработки горючих сланцев главным образом в плане гигиенических мероприятий.

1. Обоснование профилактических мероприятий

Профилактические мероприятия, особенно если их проведение требует новых законодательных актов по оздоровлению условий труда или значительных материальных затрат, должны быть обоснованы достаточно веско и убедительно.

В современных условиях распространен, особенно среди различных административных и хозяйственных органов, принцип, по которому обоснованием для широких и дорогостоящих профилактических мероприятий считается только выявленное

подробным обследованием повышение заболеваемости среди соответствующей группы населения, подверженной той или иной вредности, доказанное бесспорными результатами статистических исследований.

Несомненно, выявление заболеваний у людей является безусловным и наиболее четким обоснованием профилактических мероприятий. Если, например, в каком-либо цехе сланцевой промышленности будут выявлены случаи профессиональных опухолей, причины которых будут доказаны, то это даст основание для проведения в жизнь решительных мероприятий по оздоровлению условий труда. Выявленные случаи следует изучать с предельной тщательностью, чтобы исключить ложные выводы. Могут быть, в частности, случаи, когда канцерогенное воздействие имело место на прежнем месте работы и ответная реакция организма реализовалась позже, по истечении длительного латентного периода в десяток или более лет.

С другой стороны, именно закономерное наличие длительного латентного периода при возникновении профессиональных опухолей (см. гл. I, раздел 5) заставляет нас относиться к обоснованию профилактических мероприятий, направленных на предупреждение канцерогенного действия различных веществ, в том числе и сланцепродуктов, очень серьезно. По-видимому, мы не имеем права выжидать для убеждения хозяйственных и административных органов десятки лет, пока по истечении латентного периода не будут выявлены случаи рака у рабочих данного предприятия.

Для обоснования оздоровительных мероприятий по предупреждению острых профессиональных заболеваний, массовых простудных заболеваний, травм или некоторых профессиональных поражений, при которых нет скрытого периода или он очень короткий, можно требовать данных о росте заболеваемости и лишь после этого принимать меры, учитывая, что последние дадут быстрый эффект. Что же касается профессионального рака, то такое выжидание может привести к значительному количеству случаев заболевания, а эффект профилактических мероприятий наступит спустя длительное время, так как уже после устранения причин будут выявляться все новые случаи опухолей. В этом убеждают данные ряда авторов (С. Генри, 1946, 1947; У. Дженкинс, 1948, и др.), наблюдавших возникновение профессиональных опухолей кожи от воздействия продуктов переработки каменного угля спустя много лет после окончания контакта с соответствующими канцерогенными продуктами (см. гл. I, раздел 5).

Следовательно, появление профессиональных опухолей у человека, хотя оно и является наиболее убедительным показанием для профилактических мероприятий, следует расценивать не как своевременный и тем более не как единственно досто-

верный, а как запоздалый сигнал, до появления которого нельзя допускать.

Обоснованием профилактических мероприятий в такой же степени служит выявление профессиональных опухолей на аналогичных предприятиях, где применяются схожие технологические процессы и получаются схожие продукты.

Данные о профессиональных опухолях, наблюдавшихся в других странах или в прошлом, не всегда можно безоговорочно переносить в наши условия, так как необходимо учесть различия в технологии, в применяемом сырье и т. п. Все же, как правило, такой перенос может быть произведен при достаточном и всестороннем анализе всех данных. При условии полной аналогии такие данные могут иметь также значение вполне категорического обоснования. Например, не подлежит сомнению, что высокотемпературные продукты переработки каменного угля могут в одинаковой степени быть причиной профессионального рака кожи в какой бы стране и из какого бы сорта угля они не получались.

На основании многочисленных доказательств можно считать почти в такой же степени убедительным обоснованием профилактических мероприятий результаты экспериментов на животных, при условии, что они проведены методически правильно, на достаточном количестве животных, и особенно если опыты ставились на разных видах животных, на разных линиях или на беспородных животных, что приближает результаты эксперимента к данным из человеческой патологии.

Экспериментальные данные, касающиеся эстонских сланцепродуктов, безусловно, могут служить достаточным обоснованием профилактических мероприятий по ряду соображений. Имеются совершенно аналогичные данные экспериментов не только с продуктами переработки шотландских сланцев, но и с каменноугольной смолой. Оба этих вида продуктов вызвали значительное количество профессиональных опухолей у людей, оба вида продуктов в значительной степени напоминают по составу продукты, получаемые из эстонских сланцев. В частности, камерная смола стоит весьма близко к каменноугольной смоле, канцерогенное действие которой на человека является твердо установленным фактом. Можно уверенно считать, что продукты переработки эстонских сланцев могут в недалеком будущем вызвать профессиональные опухоли, если не будут приняты своевременные меры.

Как весьма вероятное обоснование профилактических мероприятий можно рассматривать и физико-химическое определение содержания чистых канцерогенных соединений, в частности, 3,4-бензпирена в эстонских сланцепродуктах. В I главе нами уже рассматривался вопрос о значении идентификации 3,4-бензпирена в неизвестных продуктах. Мы считаем, что наличие этого углеводорода, хотя и не яв-

ляется безусловным доказательством канцерогенного действия соответствующего продукта на человека, все же должно расцениваться как весьма важный ориентировочный показатель возможной опасности для человека. Опыт показывает, что продукты с большим содержанием 3,4-бензпирена проявляют резко выраженную канцерогенную активность на животных и в то же время вызывают профессиональные опухоли у человека. Возможно, что если 3,4-бензпирен и не является канцерогенным для человека (подобно тому, как он не вызывает рака у обезьяны и действует слабее, чем каменноугольная смола, на кролика), это соединение сопутствует другим активным для человека, еще неизвестным соединениям.

Установлено, что 3,4-бензпирен не является единственным канцерогенным для человека соединением, что доказывают профессиональные опухоли, вызванные нефтепродуктами, не содержащими этого углеводорода, тем не менее его идентификацию следует рассматривать как весьма вероятное обоснование профилактических мероприятий.

Особо следует затронуть вопрос обоснования мероприятий по оздоровлению атмосферного воздуха с целью предупреждения рака легкого.

Наиболее убедительным обоснованием являются и в этом случае статистически достоверные данные о повышенной заболеваемости раком легкого в городах, промышленных районах, среди рабочих определенных профессий или курильщиков табака (см. гл. VI).

Данные экспериментов допускают меньше возможностей прямого переноса на человека по сравнению с опухолями кожи, так как у животных, вдыхавших разные продукты неполного сгорания, не получены анологичные раку легкого у человека опухоли. Все же большинство авторов (см. гл. VI) считает эксперименты на животных, проведенные разными методами и доказавшие канцерогенное действие тех или иных компонентов загрязненного воздуха, достаточным обоснованием необходимости проведения в жизнь профилактических мероприятий.

2. Предупреждение канцерогенного действия продуктов переработки эстонского сланца

Профилактика возможных у человека опухолей, вызываемых воздействием эстонских сланцепродуктов, должна проводиться, как и в отношении других аналогичных продуктов, в основном по двум направлениям:

1) устранение канцерогенных продуктов из окружающей человека внешней среды,

2) доведение до минимума контакта с канцерогенным продуктом, то есть его дозы и длительности экспозиции, в тех случаях, когда этот продукт не может быть полностью устранен.

Эти две основных цели профилактики рака, вызываемого канцерогенными агентами, могут быть достигнуты комплексным применением различных средств, которые можно подразделить на средства технические (и технологические), индивидуальные и медицинские.

Поскольку в настоящей работе рассматривается канцерогенное действие не только продуктов термической переработки горючих сланцев, но и дымовых выбросов, получаемых при сжигании сланца в топках, изложим меры предупреждения канцерогенного действия этих продуктов отдельно.

А. Предупреждение канцерогенного действия сланцевых масел и смол

Технические и технологические средства

Наиболее решительной мерой устранения действия канцерогенных продуктов термической переработки является прекращение их производства. В результате этого вообще не будет получаться канцерогенных продуктов и тем самым будет исключено соприкосновение человека с ними. Такой путь не является, однако, реальным, учитывая большое народнохозяйственное значение продуктов переработки сланцев и других горючих ископаемых как в настоящее время, так и в предвидимом будущем. Не исключена все же возможность, что с дальнейшим развитием химии будут найдены другие способы производства необходимых продуктов, заменяющих продукты термической переработки. Использование природного газа в известной степени может уже сейчас заменить продукты газификации топлив. С другой стороны, другие средства профилактики могут быть проведены в жизнь настолько эффективно, что производство и потребление канцерогенных продуктов может быть продолжено без вреда для человека.

Радикальным средством является также замена технологического процесса, дающего канцерогенный продукт, процессом, в результате которого получается неканцерогенный или слабоканцерогенный продукт. Так, например, можно себе представить замену высокотемпературных процессов низкотемпературными. Такое мероприятие может стать реальным при одновременной экономической оправданности или в условиях, когда экономические соображения не будут играть ведущей роли. Например, высокотемпературный камерный процесс, основной целью которого является получение высококалорийного газа, мог бы быть заменен иным способом газификации сланца,

при котором смолистые побочные продукты не получались или их количество было бы настолько мало, что они не играли бы существенной роли. В этом отношении представляет интерес сообщенный Э. Шульцем и Г. Линденом (1959) метод безостаточной так называемой гидрогазификации американских сланцев.

Если главной целью не будет получение газа, например, при достаточной обеспеченности природным газом, и если не будет необходимости в камерной смоле как химическом сырье, то наиболее рациональным следует считать применение в сланцевой промышленности низкотемпературных процессов. Что касается весьма перспективного метода с применением твердого теплоносителя, то и здесь следует добиваться наименьших температур, так как экспериментальные данные (см. гл. III) указывают на несомненное канцерогенное действие средней фракции смолы, получаемой этим способом при температурах в 500—530° С.

Выбор технологического процесса для определенного продукта зависит в первую очередь от технологических и экономических показателей. В возрастающей степени учитываются и другие факторы, в частности влияние того или иного продукта на организм, в том числе и канцерогенное действие. Нам представляется поэтому вполне обоснованным не организовывать производства сланцевого остаточного битума, который в наших опытах оказался более канцерогенным, чем окисленный битум. Производство сланцевого битума должно развиваться в направлении совершенствования и удешевления технологии получения окисленных битумов.

С точки зрения профилактики канцерогенного действия продуктов термической переработки сланца представляет интерес технологический процесс, который разработали М. К. Писмен, В. Г. Ермаков и Ю. И. Белянин (1959), при котором тяжелая смола, получаемая полукоксованием мелкозернистого сланца с твердым теплоносителем (нагретой золой), подвергается пиролизу, в результате чего получается только газ и легкая смола. Хотя соответствующих экспериментов не проводилось, можно предполагать слабую канцерогенную активность такой смолы.

Упомянутый нами (см. гл. II) метод Э. Шульца и Г. Линдена (1959), названный гидрогазификацией, также обеспечивает, по-видимому, почти полную переработку горючего сланца до неканцерогенных или малоканцерогенных конечных продуктов.

Новые технологические процессы, которые заменят старые, должны в первую очередь быть оправданными с точки зрения экономики. Существующие способы переработки горючих ископаемых, в том числе и сланцев, несомненно, сохранятся в те-

чение ряда лет главным образом по той причине, что народному хозяйству требуется значительное количество таких продуктов, как пек, битумы, антисептики, смазочные масла и т. п. Учитывая это, прекращение производства канцерогенного продукта или замена технологического процесса не смогут быть полностью проведены в жизнь.

В условиях, когда производство канцерогенного продукта является неизбежным, можно рекомендовать вторую группу технологических мер профилактики. Контакт рабочих с канцерогенным продуктом можно в значительной степени ограничить путем резкого сокращения или запрещения его применения в какой-либо определенной отрасли промышленности, где контакт рабочих с канцерогенным продуктом вызывает обоснованные опасения. В таком случае канцерогенный продукт должен быть заменен другими, менее опасными продуктами. Такое мероприятие должно было быть проведено в английской хлопкопрядильной промышленности. Для борьбы против рака хлопкопрядильщиков была назначена при Главном заводском инспекторе междуведомственная консультативная комиссия, которая начала работу в 1944 году (Министерство труда и т. д., 1945) и рекомендовала применять для смазки хлопкопрядильных машин наименее канцерогенные масла, а также специальные меры защиты рабочих от контакта с маслом. Комиссия указала также, какие физические показатели должны быть у этих масел, так как некоторые из этих показателей могли в известной степени давать представление о канцерогенной активности. В отчете второй комиссии (Министерство труда и т. д., 1952а), назначенной в 1948 году, предложены для смазывания веретен наименее канцерогенные из минеральных масел, так называемые технические белые масла. В 1953 году были, однако, изданы специальные правила (Министерство труда и т. д., 1953а), в которых основными положениями являются запрещение применять для смазывания мюль-машин минеральные масла и предписание заменить их растительными маслами или животными жирами, начиная с 1 июля 1954 года. Кроме того, предписывается проводить периодический медосмотр рабочих каждые 6 месяцев.

Таким образом, применение в английской хлопкопрядильной промышленности, вместо ранее употреблявшихся растительных и животных жиров, минеральных масел (главным образом сланцевых масел в чистом виде, а потом в качестве примеси к нефтяным маслам) в течение почти 100 лет закончилось полным провалом, несмотря на то, что это представляло собой технический прогресс. Было выявлено около 1500 (зарегистрированных!) случаев профессионального рака кожи, главным образом в области мошонки, из которых многие закончились смертью. Пришлось вернуться на столетие назад к применявшимся в середине XIX века растительным и животным жирам, так как другие средства

профилактики оказались не эффективными. Учитывая длительный латентный период, случаи рака кожи в английской хлопкопрядильной промышленности могут наблюдаться еще в течение ряда лет. В настоящее время мы не располагаем данными, в какой степени проведены в жизнь указанные правила.

Приведенный пример, касающийся шотландских сланцевых смазочных масел, должен привлечь сугубое внимание в связи с перспективами получения смазочных масел из эстонских сланцев (С. И. Файнгольд, 1959).

Инструкция о мероприятиях при работе с охлаждающими маслами и жидкостями, утвержденная приказом по Министерству здравоохранения СССР за № 500 от 9 июля 1949 года (Т. Е. Болдырев, В. М. Жданов, 1953, стр. 217), рекомендует с целью профилактики масляных угрей замену охлаждающего масла эмульсией, когда это допустимо по условиям производства. В полной мере это относится и к предупреждению опухолей кожи.

Наряду с заменой канцерогенного продукта весьма действенным средством предупреждения его действия на человека является дальнейшая переработка продукта. Такая переработка может преследовать разные цели. Во-первых, может проводиться полное разложение продукта с целью получения неканцерогенных конечных продуктов, что осуществимо, если конечные продукты представляют определенный интерес и переработка оправдана экономически. При этом необходимо обеспечить такую технологию переработки (автоматизация и герметизация), которая не допускала бы контакта рабочих с перерабатываемым продуктом. Во-вторых, могут быть применены различные методы, направленные специально на снижение канцерогенной активности продукта. Широко известны результаты исследований школы Ч. Туорта по снижению канцерогенной активности минеральных масел (В. Хюпер, 1942, стр. 183). Рекомендуются ряд мероприятий (см. гл. IV, раздел 4, Б).

Как мы уже указывали, изученные О. Л. Данецкой (1952, 1954, 1958) способы снижения канцерогенного действия сланцевой камерной смолы, полученной на комбинате «Кохтла-Ярве», представляют большой интерес, особенно они могут оказаться подходящими для снижения возможного канцерогенного действия перспективных продуктов переработки сланцевых смол, в частности смазочных и других масел, которые будут производиться в меньших количествах.

Обработка смазочных масел серной кислотой является распространенным методом повышения качества этих масел, который вместе с тем дает заметное снижение канцерогенного действия продукта [школа Ч. Туорта (В. Хюпер, 1942)].

Как показали наши опыты со сланцевыми битумами (глава

IV), обработка остатка перегонки смол полукоксования эстонских сланцев путем продувания воздухом, в результате которого битум окисляется, также оказывает снижающее канцерогенную активность действие.

К способам переработки канцерогенного продукта с целью снижения его канцерогенного действия можно условно причислить также неоднократно рекомендованное смешивание канцерогенного продукта с неканцерогенным или слабоканцерогенным. Этот способ применялся широко для снижения канцерогенной активности шотландских сланцевых масел в английской хлопкопрядильной промышленности, но не дал ожидаемых результатов — количество случаев профессионального рака кожи осталось по-прежнему высоким.

Предложенное в американской нефтеперерабатывающей промышленности (каталитический крекинг) разведение канцерогенной высокотемпературной фракции в соотношении 25% пришлось в ходе изучения вопроса о канцерогенном действии этой фракции заменить рекомендацией разводить этот продукт в соотношении 10% [Дж. Хольт, Н. Хендрикс, Р. Экардт, Ч. Стэнтон, Р. Пейдж (Holt, Hendricks, Eckardt, Stanton, Page, 1951)]. Наши опыты по сравнительному изучению канцерогенного действия различных товарных продуктов (см. гл. IV) показали убедительно, что те продукты, в которых содержится камерная смола в пределах 10—40% (котельное топливо, шпалопропиточное масло), являются резко канцерогенными. Проведенное сравнительное изучение канцерогенной активности различных разведений камерной смолы в вазелине доказало, что уже 5%-ное разведение камерной смолы обладает ясно выраженным канцерогенным действием, тогда как разведения в 10—20% обладают такой же активностью, как и неразведенная камерная смола. Определенное значение имеет также наблюдавшееся нами в этих опытах потенцирующее действие медицинского вазелина, что выявилось особенно ясно путем сравнительных опытов, показавших, что разведение камерной смолы в бензоле (15% камерной смолы) обладает значительно менее выраженным канцерогенным действием, чем такое же разведение в вазелине. Эти данные, а также приведенные в IV главе результаты опытов А. Хортона, Д. Денман и Р. Троссет (1957) о потенцирующем действии чистых алифатических углеводородов указывают на необходимость учитывать возможность получения высококанцерогенной смеси при разведении канцерогенного продукта в заведомо неканцерогенном. Возможно, что резкое канцерогенное действие смеси камерной смолы с низкоканцерогенными продуктами (котельное топливо и шпалопропиточное масло) также зависит от потенцирующего влияния каких-то соединений, которые сами по себе неканцерогенны.

Все данные свидетельствуют, таким образом, о том, что смешивание канцерогенных продуктов с неканцерогенными не явля-

ется верным средством снижения канцерогенной активности продукта и, следовательно, не может быть рекомендовано.

Ряд технологических средств предупреждения канцерогенного действия продуктов термической переработки горючих ископаемых должен применяться в тех случаях, когда невозможно ни прекратить производство данного продукта, ни переработать его с целью деканцерогенизации. Сюда относятся средства, тесно связанные с самим процессом получения этих продуктов или с их использованием. Основным принципом этих средств является усовершенствование технологического процесса.

Наиболее действенным средством является полная автоматизация процесса получения, переработки и использования канцерогенных продуктов. Это даст возможность заменить рабочих автоматически действующим оборудованием, в результате чего исключается контакт человека с канцерогенными продуктами.

В тех случаях, когда невозможно полностью устранить участие рабочих в технологических операциях, наиболее существенным средством является надежная герметизация отдельных агрегатов, узлов и коммуникаций на промышленном объекте. Это мероприятие проводится в жизнь в эстонской сланцевой промышленности в различной степени.

Кроме герметизации, имеют большое значение и другие приемы усовершенствования технологического процесса. Например, при производстве каменноугольных брикетов раньше применялся сухой пек, который при дроблении давал много пыли. Внедрение в брикетную промышленность метода Фор-Клейншмидта (В. Хюпер, 1942, стр. 134), при котором применяется разогретый жидкий пек, оказалось действенным средством профилактики пекового рака, так как рабочие при этом методе почти вообще не соприкасаются с пековой пылью. Аналогичное значение имели замена ручного метода получения парафина в шотландской сланцеперерабатывающей промышленности применением фильтр-прессов (У. Смит, 1952) и замена мюль-машины в хлопкопрядильных предприятиях новыми станками (В. Хюпер, 1942).

Большое значение имеют усовершенствования способов транспортировки канцерогенных продуктов. Открытые способы погрузки, перевозки и разгрузки следует в максимальной степени заменить механизированными, герметическими способами. Это особенно важно при транспортировке твердых остатков перегонки смол. Пеки и битумы необходимо загружать и разгружать в разогретом жидком виде по трубопроводам. В настоящее время, например, в битумном цехе химического комбината «Маарду» некоторые марки сланцевых битумов, застывающие при обычной температуре, грузят навалом после дробления. Следует изыскать способы обогрева твердых сланцепродуктов,

используя для этого тепловые ресурсы, идущие в отход, с тем, чтобы избежать повышения себестоимости этих продуктов. Этот вопрос имеет несомненное значение, учитывая, что в перспективе предусматривается производство пека из сланцевой камерной смолы для товарных целей.

На сланцевый пек в полном объеме распространяются специальные правила по охране труда при работах с пеками от 1930 года (обязательное постановление Наркомтруда СССР от 30 июня 1930 г. за № 224 с изменениями от 21 марта 1933 г. за № 26 — см. Т. С. Болдырев, В. М. Жданов, 1953, стр. 128), по которым разрешается перевозка, погрузка и разгрузка пеков на всех видах транспорта как в специальной таре, так и навалом, причем предусматривается ряд мер предосторожности (смачивание водой и т. п.). Вместе с тем предъявляется требование о применении механизации и герметизации при работах с пеком. В современных условиях следует усилить эти требования и полностью герметизировать транспортировку твердых продуктов переработки горючих ископаемых, в том числе и сланцев.

В связи с этим следует подчеркнуть, что и при остальных работах, проводимых со сланцевым пеком, необходимо предусматривать устранение пыли или избежание пылеобразования. При работах со сланцевым пеком можно полностью применить правила, приводимые Н. И. Волковой (1954).

Существенным мероприятием является маркировка не только тары, но и всех промышленных установок, узлов, трубопроводов, складов и т. д., содержащих канцерогенные продукты. Дж. Хольт и соавторы (1951) описывают систему маркировки на предприятиях, где встречаются высококипящие фракции каталитического крекинга нефти. Все объекты (трубы, насосы и т. д.), где содержалась канцерогенная фракция нефти, были окрашены в ярко-оранжевый цвет, а на территории, где можно было иметь контакт с этой фракцией, были установлены специальные предупредительные знаки.

Маркировка должна применяться и в сланцеперерабатывающей промышленности. В частности, все емкости, трубы, склады и т. д., в которых находится сланцевая камерная смола, должны быть специально обозначены. Легче всего это сделать путем окраски в яркий цвет.

Для проведения мер профилактики при работах с разными товарными сланцепродуктами необходимо, чтобы ГОСТы содержали данные о наличии в продукте тех или иных первичных продуктов переработки сланца, полученных при разных температурах.

Применяемые на предприятиях защитные приспособления (экраны, щиты и т. д.), а также местная вытяжная вентиляция обеспечивают устранение контакта с канцерогенными продуктами в различной степени. Особенно важно оборудование эффективной вентиляции при работе с твердыми про-

дуктами, дающими при дроблении, смешивании и тому подобных операциях пыль. Также важно предохранять рабочего от разбрызгивающихся канцерогенных продуктов, особенно смазочных масел. Пропитывание спецодежды брызгами канцерогенного сланцевого смазочного масла на английских хлопкопрядильных предприятиях было причиной многочисленных случаев рака кожи в области мошонки. Применялись различные приспособления для уменьшения разбрызгивания, в том числе описываемая Д. Гантером (Hunter, 1957, рис. 313) войлочная прокладка на мюль-машинах.

Если предусматриваемые в перспективе смазочные масла из сланцев будут обладать канцерогенным действием и применяться без устранения их канцерогенных свойств, то проблема защиты от разбрызгивания этих масел должна будет привлечь серьезное внимание.

Индивидуальные средства

Так же, как и предыдущая группа мероприятий, индивидуальные гигиенические средства защиты от канцерогенных продуктов направлены на устранение и уменьшение контакта с этими продуктами рабочих. Особо важное значение приобретают эти мероприятия в тех случаях, когда по технологическим и экономическим соображениям невозможно полностью избежать попадания на кожу канцерогенных продуктов.

Основными мероприятиями являются средства индивидуальной защиты, обеспечивающие чистоту кожи, достигаемую при помощи защитной спецодежды, а также защитой кожи иными средствами и быстрым удалением с кожи попавших на нее смолистых продуктов.

Защитная спецодежда, изготовляемая из обычных материалов, легко пропитывается смолистыми и маслянистыми продуктами или аэрозолями этих продуктов и при недостаточно частой смене становится таким образом непосредственной причиной загрязнения кожи. Особенно четко выявилась отрицательная роль пропитанной канцерогенными маслами одежды в английских хлопкопрядильных предприятиях, так как, кроме действия масла, имело место трение пропитанной маслом ткани о кожу, в результате чего на участках кожи, подвергнутых кроме того мацерации (в помещениях с высокой температурой и влажностью), в частности на мошонке, развивались раковые опухоли у многочисленных рабочих.

Во избежание пропитывания спецодежды смолистыми продуктами предложены различные импрегнирующие средства и покрытия. Например, хлопчатобумажная ткань, пропитанная хлорвинилом, является маслостойкой. От растворителей (бензин, бензол) и креозотового масла защищает ткань с силикатно-

казеиновым покрытием, которое состоит из казеина, жидкого стекла, глицерина, аммиака и наносится в виде пленки на переднюю поверхность спецодежды (Л. К. Хоцянов, Р. Г. Лейтес, Б. И. Марцинковский, 1958, стр. 330). Учитывая необходимость обеспечить другие требования гигиены к одежде (пористость и т. п.), следует считать наиболее целесообразным импрегнировать только переднюю поверхность одежды, как предложено Московским институтом санитарии и гигиены имени Ф. Ф. Эрисмана, при использовании силикатно-казеиновой пленки. Прорезиненные ткани, как известно, не пригодны, так как они также являются непористыми и к тому же немаслостойки. Резиновая обувь также не может быть рекомендована.

Особо подчеркнем значение защитных рукавиц, которые должны быть достаточно прочными и удобными, чтобы не затруднять рабочим проведение соответствующих операций.

Спецодежду, особенно спецбелье, следует менять достаточно часто и подвергать стирке в соответствующих растворителях. В. Н. Краюхина (1947) выявила на нефтеперерабатывающем заводе, на котором производился пиролиз керосинового дистиллята, у 21 рабочего дерматозы и бородавчатые опухолевые процессы, возникшие от воздействия нефтяных смол, пропитывавших спецодежду, и указывает, что в результате применения ряда оздоровительных мероприятий, в том числе ежедневной смены спецбелья и ежедекадной смены спецодежды, при следующем осмотре рабочих (через год) свежих поражений кожи больше не было выявлено. Н. И. Волкова (1954) рекомендует при работе с пеком еженедельную смену спецбелья и ежемесячную — остальной спецодежды.

По-видимому, сроки смены спецодежды могут быть различными в зависимости от степени загрязнения, причем основной целью является сохранить ее защитное назначение и предупредить превращение спецодежды в дополнительный источник раздражения кожи.

Защита кожи может проводиться, кроме того, нанесением специальных пленок — мазей, паст и болтушек на открытые участки кожи (лицо, руки, шея и т. д.) на время работы.

Для защиты кожи от раздражающего действия каменноугольных и нефтяных продуктов, пека, антраценового и креозотового масла, нефтяных масел и тому подобных продуктов рекомендуется паста ХИОТ-6 (предложенная Харьковским институтом охраны труда ВЦСПС), состоящая из белого желатина (2,4%), пшеничного крахмала (5,6%), глицерина (72%), буровской жидкости (20%) и воды. После работы паста легко смывается холодной водой с мылом.

Рекомендуется также мазь проф. А. Б. Селисского похожего состава и другие (см. Л. К. Хоцянов, Р. Г. Лейтес и Б. И. Марцинковский, 1958, стр. 346—348). Н. И. Волкова (1954)

советует при работах с пеком применять пасту ХИОТ-11. Такие мази и пасты могут применяться и в сланцевой промышленности.

Некоторые авторы считают, что защитные смеси мало эффективны. Так, С. Генри (1946) отмечает, что они действенны для профилактики острых заболеваний, но сомневается в их эффективности для предупреждения рака кожи. У. Смит (1952) отмечает, что в шотландской сланцевой промышленности пользуются главным образом 25%-ной смесью ланолина в оливковом масле для смазывания рук и предплечий до работы с основной целью облегчить смывание сланцевого масла после работы.

В. Н. Краюхина (1947) сообщает о применении рыбьего жира в качестве защитной смазки при работе с пиролизными нефтепродуктами. С целью сведения загрязнения кожи до минимума, кроме этих мероприятий, ряд авторов (В. Хюпер, 1942; Г. и П. Эспинос, 1956; Ф. Коумбс, 1954, и др.) обращает особое внимание на недопустимость загрязнять руками остальные части тела, особенно лицо, затылок, область мошонки и полового члена (при мочеиспускании) и т. д. Рабочие должны в этом отношении быть тщательно инструктированы.

Смывание смолистых и масляных продуктов с кожи после работы и перед едой нередко представляет большие затруднения, что привело к разработке ряда моющих средств. Для очистки кожи от технических масел, мазута и других загрязнений рекомендуется применение пасты В. А. Рахманова, состоящей из 0,5 л зеленого или хозяйственного мыла, 1,5 л (белой) глины, 0,25 л речного песка, 0,25 л керосина, 1 л воды, 75 $см^3$ — 65—66% технической серной кислоты или 50 $см^3$ — 92—93% купоросного масла (Л. К. Хоцянов, Р. Г. Лейтес, Б. И. Марцинковский, 1958, стр. 348). Аналогичное моющее действие имеет также паста (мыло) Московского научно-исследовательского института санитарии и гигиены имени Ф. Ф. Эрисмана, в состав которой входит 55% каолина, 25% нейтрального мыла и 20% отрубей.

Следует иметь в виду, чтобы очистка кожи не производилась случайными маслами, которые сами по себе могут оказывать канцерогенное действие или обладать коканцерогенным или потенцирующим действием, на что указывают многочисленные эксперименты, например, данные о потенцирующем влиянии некоторых алифатических соединений (Хортон и соавт., 1957) и наши опыты с разведениями камерной смолы в вазелине (см. гл. IV). Для мытья всей поверхности тела теплой водой ежедневно после работы необходимо иметь душевые установки с достаточной пропускной способностью. Защитная спецодежда должна оставаться в индивидуальных шкафах на месте работы. Эти и другие подобные требования, общие для различных производств, должны выполняться и при контакте с продуктами переработки горючих сланцев. Ряд положений, которых следует придерживаться, хорошо изложен в инструкции о мероприятиях

при работе с охлаждающими маслами и жидкостями (Т. Е. Болдырев, В. М. Жданов, 1953, стр. 216—218).

Отметим, что как защитные пасты, так и моющие средства должны применяться под наблюдением дерматолога, чтобы своевременно предупредить возможное раздражающее действие этих средств на кожу и рекомендовать применение других. Рабочие, употребляющие эти средства, должны быть подробно инструктированы.

Медицинские средства

В эту группу мероприятий входят все способы предупреждения канцерогенного действия продуктов переработки горючих сланцев, которые должны проводить в жизнь медицинские работники лечебно-профилактических и санитарно-противоэпидемических учреждений, среди которых основную роль играет промышленно-санитарный врач (санитарно-эпидемиологической станции или медико-санитарной части), который организовывает и проводит как предупредительный, так и текущий санитарный надзор в предприятии и проверяет выполнение санитарно-гигиенических норм и правил.

Основным мероприятием медицинского характера является проведение обязательных предварительных при поступлении на работу и периодических медицинских осмотров рабочих данных предприятий.

По приказу министра здравоохранения СССР № 136-м от 7 сентября 1957 года установлены противопоказания для приема на работу и периодичность осмотров. В приложении № 2 к этому приказу указываются противопоказания для приема на работу. Список № 32 касается каменноугольной смолы, пеков, сланцевых смол и креозота и дает лишь два противопоказания для приема на работу, связанную с этими продуктами:

1) заболевания кожи с повышенной чувствительностью к свету и 2) хронические воспаления конъюнктивы, роговой оболочки, слезных путей, век.

С точки зрения профилактики опухолей кожи, возможных как в сланцевой промышленности, так и при соприкосновении с названными продуктами переработки каменного угля, в этот список следует, по нашему мнению, внести дополнения. В частности, необходимо добавить врожденные и хронические заболевания кожи с гиперкератозом и гиперпластическими процессами, бородавками и другими предраковыми изменениями. Дж. Холт и соавторы (1951) рекомендуют не принимать на работу, где имеется контакт с продуктами каталитического крекинга нефти, людей, имеющих бородавки, предрак, кератозы и другие хронические заболевания кожи, а также светлую (малопигментированную) кожу. По этим признакам было выбраковано около $^1/_{20}$ поступающих на работу.

В. Хюпер (1952) рекомендует принимать на работу, связанную с канцерогенной вредностью, более пожилых людей, чтобы у них не успел развиться рак. Г. Друкрей (1954а) предлагает не допускать на работу, опасную в отношении канцерогенных факторов, рабочих моложе 40 лет.

В шотландской сланцевой промышленности не принимают на работу людей с малопигментированной кожей (Р. Эйткен, Aitken, 1944). У. Смит (1952) указывает, что в качестве прессовщиков парафина на эти предприятия не принимают также людей с золотисто-рыжими волосами и отмечающих у себя появление веснушек.

Очевидно, такие меры не являются ни решающими, ни обязательными, но, как указано выше, не следует допускать на работу, связанную с продуктами переработки горючих сланцев, людей с изменениями кожи, носящими характер хронических дерматозов, склонных к превращению в опухолевые процессы.

Периодические медицинские осмотры проводятся согласно вышеуказанному приказу № 136-м в разные сроки. По пункту № 75 перечня предусматривается проведение осмотров рабочих при производстве и применении каменноугольной смолы, пека, сланцевых смол и при пропитке шпал составами, содержащими креозотовое масло, один раз в 12 месяцев.

Учитывая приведенные в предыдущих главах данные о канцерогенном действии продуктов переработки каменного угля и горючих сланцев, следует, по-видимому, изменить указанный пункт. В частности, имея в виду более выраженное канцерогенное действие пека и каменноугольной смолы по сравнению с нафталином и антраценом (при контакте с которыми по пункту № 74 перечня предусматривается осмотр рабочих один раз в 6 месяцев), следует по пункту № 75 медицинские осмотры проводить также каждые 6 месяцев. Кроме того, следует так же, как при контакте с нефтепродуктами (пункт № 70 перечня), предусмотреть осмотр рабочих дерматологом каждые 3 месяца. Это даст возможность своевременно выявлять ранние стадии предопухолевых изменений и дерматозов, требующих лечения или перевода на другую работу.

Эти два мероприятия и являются основными лечебно-профилактическими средствами предупреждения профессиональных опухолей, вытекающими из периодических медицинских осмотров.

Для проведения квалифицированного лечения выявленных рабочих с профессиональными опухолями (как злокачественными, так и доброкачественными) их следует направлять в онкологические диспансеры, онкологические отделения больниц или онкологические кабинеты, где они подвергаются необходимому лечению, берутся на учет и под диспансерное наблюдение. Наряду с этим инструкция (от 7 сентября 1957 года) предусматри-

вает и проведение санитарно-гигиенических мероприятий для оздоровления условий труда.

Одним из мероприятий, рекомендуемым рядом авторов и применяемым нередко на практике (в том числе и на сланцеперерабатывающих предприятиях), является периодический перевод рабочих на другую работу, с целью уменьшения времени экспозиции канцерогенному продукту.

Учитывая, однако, точку зрения, что предельно допустимых концентраций для канцерогенных веществ не существует (Г. Друкрей, 1954; Л. М. Шабад, 1959, и др.) и многократно доказанное комбинированное действие различных агентов внешней среды (химических и физических), можно рассчитывать в первую очередь на удлинение латентного периода. В связи с этим во время работы на последующих местах могут возникнуть профессиональные опухоли, которые могут быть поставлены в связь с истинными причинами только при внимательном выяснении профессионального анамнеза. Несомненно, в ряде случаев латентный период появления профессиональной опухоли может настолько затянуться, что в течение жизни данного рабочего опухоль и не проявится.

Очень важным способом выявления профессиональных опухолей кожи являются, кроме медицинских осмотров, проводимых на предприятиях по приказу № 136-м, общие профилактические медицинские осмотры населения (организованного и неорганизованного). По данным А. В. Чаклина (1955), в 1946—1952 гг. было проведено 64 629 686 посещений во время таких осмотров, большинство осмотренных являлось повторно 2 раза в год. При этом было выявлено 0,15% людей с злокачественными опухолями, 0,9% — с предопухолевыми заболеваниями и 0,2% — с подозрением на наличие злокачественных опухолей. У мужчин чаще всего встречались доброкачественные опухоли кожи (56% от выявленных). У женщин эти опухоли занимали третье место (11,8%).

При проведении таких профилактических осмотров подробное установление профессионального анамнеза за весь период трудовой деятельности может дать ценные указания о профессиональном характере выявляемых опухолей. При обнаружении таких связей следует доводить до сведения промышленно-санитарного врача данные о выявленных случаях опухолей среди работающих или работавших ранее на соответствующем предприятии пациентах. Это послужит сигналом для проведения специального изучения данного предприятия с точки зрения условий труда и канцерогенных вредностей и проведения необходимых мероприятий для предупреждения возникновения новых случаев таких опухолей.

Таким же действенным путем выявления профессиональных опухолей является подробное установление профессио-

нального анамнеза у больных, обращающихся в онкологические, дерматовенерологические и общие лечебные учреждения. Это особенно важно для выявления случаев профессиональных опухолей у пенсионеров. Сигнализация в таких случаях в санитарно-эпидемиологическую станцию дает также основание для проведения наблюдений и специального изучения на соответствующем предприятии.

В настоящее время у нас отсутствует система учета (регистрации) и эффективного извещения соответствующих инстанций санитарно-противоэпидемической службы о случаях профессиональных опухолей, обнаруживаемых вне периодических медицинских осмотров, проводимых по приказу № 136-м. Мы предлагаем, чтобы «Извещение о больном с впервые в жизни установленным диагнозом активного туберкулеза, венерической болезни, трихофитии, микроспории, фавуса, трахомы, рака или другого злокачественного новообразования» (форма № 281), заполняемое во всех лечебно-профилактических учреждениях, содержало графы, в которые в случае опухолей заносились бы данные профессионального анамнеза, составлялось в двух экземплярах и направлялось в два адреса, в том числе промышленно-санитарному врачу санитарно-эпидемиологической станции. Истории болезни в стационарах также должны содержать полный профессиональный анамнез.

Наконец, одним из важных средств предупреждения профессиональных опухолей да и вообще всяких опухолей является систематическая санитарно-просветительная работа в самых разнообразных формах, начиная от проведения инструктажей, бесед, лекций и т. п. на предприятиях и кончая плакатами, статьями в стенной печати или многотиражных изданиях, брошюрами и т. д. Доведением до сознания каждого рабочего симптомов, которые должны вызвать настороженность, а также существующих возможностей полностью устранить опасность при своевременном лечебном вмешательстве, можно достигнуть, что рабочие будут систематически обращаться за квалифицированным советом и помощью при появлении малейшего изменения в состоянии их здоровья.

Таковы основные средства предупреждения канцерогенного действия различных продуктов термической переработки горючих ископаемых. Эти средства полностью применимы и частично уже проводятся в жизнь в сланцеперерабатывающей промышленности Эстонской ССР. В связи с ростом добычи сланцев, развитием их переработки и расширением ассортимента получаемых продуктов мероприятия по предупреждению канцерогенного действия будут также становиться разнообразней применительно к особенностям технологического режима и характера продукта.

Б. Предупреждение канцерогенного действия сланцевой сажи

Приведенные в VI главе данные экспериментов доказывают, что сланцевая сажа оказывает выраженное канцерогенное действие на мышей.

Роль загрязнения атмосферы дымовыми выбросами, содержащими продукты неполного сгорания топлив, в этиологии рака легкого признается подавляющим большинством авторов (Л. М. Шабад, 1957; В. С. Серебренников, 1957; Я. М. Грушко, 1959; П. П. Движков, 1959; Ф. Г. Углов, 1958; Р. Долл, 1956; П. Котин, 1956; В. Хюпер, 1955; А. Форуолд, 1957; Ж. Фиркэ, 1958; Р. А. Бабаянц, 1959; Л. М. Шабад и П. П. Дикун, 1959, и др.), причем все эти исследователи являются сторонниками полиэтиологической теории, признавая, что причинами рака легкого являются как индустриальные выбросы, так и выхлопы моторов внутреннего сгорания, пыль асфальтированных дорог и куренье табака.

Исходя из этих представлений, борьба против образования сланцевого дыма, который содержит в современных условиях, как правило, много смолистых веществ, является важным средством профилактики рака легкого всюду, где применяется сжигание сланца, особенно в промышленных центрах и густонаселенных местностях.

Борьба с загрязнением воздуха сланцевой сажей в принципе не отличается от мероприятий против загрязнения другими дымовыми выбросами (В. А. Рязанов, 1954; Н. М. Томсон, 1959; Р. А. Бабаянц, 1959, и др.), несмотря на определенные технические затруднения, связанные с большим содержанием минеральной части в сланцах. Исходя из этого, наиболее радикальным средством явилось бы полное запрещение сжигать сланец в городах, как это рекомендует Н. М. Томсон (1956). Наиболее целесообразным средством в связи с этим должно быть дальнее снабжение городов электроэнергией, газом и теплом с тем, чтобы как промышленные, так и бытовые потребности в энергии и тепле всего города были полностью удовлетворены (Н. М. Томсон, 1955, 1956; Р. А. Бабаянц, 1959, и др.).

Сжигание сланца, где это необходимо и где еще не осуществлен переход на вышеупомянутое дальнее снабжение энергией и теплом, должно происходить только бездымным способом. Для этого имеются в настоящее время различные возможности.

Во-первых, следует на крупных ТЭЦ, электростанциях и других объектах применять пылевидное сжигание сланца, которое, хотя и дает значительное количество летучей золы (В. А. Рязанов, 1954; Н. М. Томсон, 1959, и др.), но обеспечивает полное сгорание летучей части топлива ввиду подачи достаточного количества воздуха. По данным Э. П. Вагане (1955), ТЭЦ гор. Кохтла-Ярве, работающая на пылевидном сланце, выбрасы-

вает значительные количества (около 75 тонн в сутки) летучей золы и газов, но сажи не дает. Б. П. Гуринов (1958), изучив влияние способа сжигания топлива на содержание 3,4-бензпирена в дымовых газах, указывает, что при пылевидном сжигании топлива на ТЭЦ дым не содержал 3,4-бензпирена. Улавливание летучей золы электрофильтрами, мультициклонами и другими приспособлениями осуществимо, но мелкие частицы пыли и сажи, в поперечнике менее 0,005 мм, которые именно и попадают в легкие, не улавливаются существующим фильтрующим оборудованием (Н. М. Томсон, 1953, 1955).

Вторым способом бездымного сжигания сланца является двуступенчатое сжигание. Соответствующую топку сконструировали в Институте энергетики Академии наук Эстонской ССР. В первой ступени сланец газифицируется, а во второй ступени образовавшийся газ горит, причем имеется возможность регулировать подачу воздуха и обеспечивать необходимый режим горения. Этот способ особенно целесообразен для замены обычных колосниковых топок в малых котельных, в которых, по данным Н. М. Томсона (1956), сжигается более половины используемого в городах топлива.

Бездымное сжигание разных видов топлива, в том числе и сланца, в слоевых топках обеспечивается применением острого дутья. Ю. В. Иванов (1960) разработал подробные методы расчета эффективного острого дутья, которое позволяет полностью ликвидировать химический недожог и образование густого сажистого дыма.

Бездымным способом можно сжигать также сланцевое топочное масло (Б. Каск, А. Луха, Х. Труу, 1947). В настоящее время происходит перевод ряда предприятий города Таллина на жидкое топливо, что при правильных конструктивных решениях может обеспечить бездымное сжигание. Имеются, однако, указания (Б. П. Гуринов, 1958), что наибольшие количества канцерогенных веществ по сравнению со слоевым и пылевидным сжиганием подмосковного угля и антрацита выбрасываются в атмосферу именно при сжигании нефти в котельных. С другой стороны, Мишер и Шварц (1942) установили, что сажа, полученная от сжигания нефти в топках, не оказывает на мышей канцерогенного действия. Очевидно, основное значение имеет технология сжигания жидкого топлива. Следует согласиться с Б. Каском с соавторами (1947), что сжигание сланцевого топочного масла можно осуществить бездымным способом. Для этого, очевидно, требуется надлежащее исправное оборудование и соблюдение правильного режима горения.

Как видно, среди технологических средств борьбы со сланцевым дымом наиболее эффективным является дальнее энергоснабжение и бездымное сжигание, так как фильтры различных конструкций не могут полностью обеспечить улавливание дыма (Н. М. Томсон, 1956, и др.).

Существенными средствами борьбы с задымлением являются планировочные мероприятия, имеющие важное значение до тех пор, пока не будет достигнуто полностью бездымное сжигание, и в тех местах, где располагаются крупные промышленные предприятия, ТЭЦ и другие объекты, применяющие в виде топлива сланец.

При планировке жилых кварталов и указанных объектов необходимо учитывать господствующие ветры и обеспечивать достаточный разрыв между источником дымовых выбросов и жилыми районами.

Санитарные нормы проектирования промышленных предприятий (Н 101-54) предусматривают, что предприятия, выделяющие производственные вредности (газ, дым, копоть, пыль и т. д.) надлежит располагать по отношению к ближайшему жилому району с подветренной стороны для господствующих ветров и отделять от границ жилых районов санитарно-защитными зонами (разрывами). Кроме того, в указанных санитарных нормах (1954) приводятся различные требования относительно устройства озелененных санитарно-защитных зон, высоты труб, расположения отдельных зданий и т. п. в зависимости от классов вредности промышленных предприятий. Ширина санитарно-защитной зоны, например, для тепловых электростанций зависит от зольности топлива и процента улавливания летучей золы. От зольности и расхода топлива зависит также высота дымовых труб. Кроме того, по характеру производств установлена классификация защитных зон (от 1000 до 50 м).

Что касается санитарно-защитной зоны вокруг предприятий, применяющих в качестве топлива горючий сланец, то на основании изучения загрязнения воздуха вокруг источников задымления в эстонском сланцевом бассейне (Кохтла-Ярве и Кивиыли) И. И. Аккерберг, Э. А. Блинова, А. Н. Видоменко, И. А. Юргенсон, Х. Я. Янес (1959) предлагают увеличить санитарно-защитную зону до 2000 м. Они обнаружили, в частности, на расстоянии до 2000 м от источников загрязнения концентрации двуокиси серы, превышающие предельно допустимые в 8—10 раз. Концентрации пыли около ТЭЦ Кохтла-Ярве превышали предельно допустимые концентрации в 2—7 раза. Существенно подчеркнуть, что в Кохтла-Ярве и в Кивиыли были определены в пробах атмосферного воздуха также значительные концентрации смолистых веществ (от 0,12 до 50 мг/м^3). По приблизительному определению в лаборатории Института радиационной гигиены в некоторых пробах было обнаружено от 0,0025 до 0,025 мг/м^3 3,4-бензпирена.

Учитывая большие перспективы развития сланцевой промышленности, что связано с планированием и строительством ряда новых предприятий в ближайшие годы, имеются все возможности для размещения будущих объектов соответственно требованиям санитарных норм охраны жилых районов от задымления.

В других центрах республики, в частности в Таллине, где задымление города является чрезвычайно актуальной проблемой, необходимо осуществлять имеющиеся проекты и разрабатывать новые, предусматривающие вывод электростанций за черту города для обеспечения необходимого разрыва.

Об эффективности указанных средств борьбы с задымлением свидетельствуют сравнительные данные о загрязнении атмосферы дымовыми выбросами и 3,4-бензпиреном (по пробам снега) в городах Иркутске и Ангарске (Я. М. Грушко, П. П. Дикун, Л. М. Шабад, Т. И. Рукавишникова, Л. М. Зак, О. М. Власенко, 1958; Л. М. Шабад и П. П. Дикун, 1959).

Оба города используют один и тот же вид топлива — черемховский уголь, который по высокой зольности (25—30%) и большому содержанию летучих веществ (до 50%) напоминает эстонские горючие сланцы, содержащие по Б. Каску, А. Луха и Х. Труу (1947) 82% летучих веществ и по П. Когерману (А. В. Кожевников, 1947) от 37,9—45,6% золы.

В Иркутске, где различные источники задымления (ТЭЦ, котельные, бытовые топки и т. д.) разбросаны по всему городу, где применяются старые, недостаточно полные способы сжигания угля и высота труб недостаточная, 3,4-бензпирен был обнаружен в снежных пробах в больших количествах. В Ангарске, новом социалистическом городе (строительство начато в 1946 году) с целесообразной планировкой, большим разрывом (3 км) между городом и ТЭЦ, в которой сжигание топлива происходит при высокой температуре — порядка 1100°, оборудованной высокой трубой и задерживающими до 95% золы электрофильтрами, и с обширной теплофикацией города, 3,4-бензпирена было обнаружено очень мало, а в жилой части его вообще не было.

Таким образом, указанные мероприятия, несомненно, вполне эффективны для предупреждения канцерогенного действия дымовых выбросов и их возникновения.

Для профилактики рака легкого имеют большое значение и индивидуальные средства предупреждения. Учитывая, что этиологическими факторами рака легких являются различные загрязняющие воздух продукты, в том числе и табачный дым, и принимая во внимание комбинированное действие различных канцерогенных агентов, большинство авторов считает отказ от курения одним из путей профилактики рака легкого (А. В. Чаклин, 1957; Ф. Г. Углов, 1958, и др.). А. В. Чаклин рекомендует, кроме того, пребывание (прогулки) на свежем воздухе и вентиляцию жилого и рабочего помещения, а Ф. Г. Углов подчеркивает значение максимального пребывания за городом в летнее время, постройку дач, организацию туристических походов и т. д.

Нет сомнения, что все эти мероприятия необходимо особенно настойчиво проводить в жизнь, начиная с молодого возраста, так

как подчеркивается (Г. Друкрей, 1954), что канцерогенному воздействию не следует подвергать молодых людей.

Разнообразные мероприятия по профилактике рака легкого, проводимые медицинскими работниками, освещены хорошо А. В. Чаклиным (1957). Р. А. Бабаянц (1959), приводя комплекс оздоровительных мер по санитарной охране воздуха, подчеркивает большое значение установления строгого предварительного и текущего санитарного и технического надзора за всеми существующими и возможными источниками загрязнения воздуха и проведение всех санитарно-технических мер по устранению и ликвидации загрязнений воздуха населенных мест. Следует также подчеркнуть большое значение подробного изучения профессионального анамнеза и бытовых условий (привычек, коммунальных условий и т. п.) во всех случаях обнаружения рака легкого или хронических заболеваний легких, а также при подозрениях на рак легкого. Как указывает В. С. Серебренников (1957), это позволит с еще большей достоверностью подчеркнуть значение внешних этиологических факторов в генезе рака легкого и обосновать гигиенические мероприятия для предупреждения и снижения заболеваемости населения этой тяжкой болезнью.

Как видно из изложенного в данной главе материала, имеется ряд путей и возможностей предупреждения канцерогенного действия продуктов переработки горючих сланцев. Мероприятия, перечисленные нами, в большинстве применяются. Часть из этих мероприятий составляет предмет дальнейшего технического прогресса, осуществляемого быстрыми темпами в условиях строительства коммунизма.

Нет сомнения, что с оздоровлением условий труда и быта человека станет возможным постепенно ликвидировать основные причины рака, вызываемого канцерогенными воздействиями внешней среды.

Глава IX

ОБЩЕЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Канцерогенное действие продуктов переработки горючих ископаемых (каменного угля, нефти и сланца) на человека привлекает возрастающее внимание исследователей в связи с многочисленными фактами, подчеркивающими растущее значение этой проблемы. Профессиональные опухоли, среди которых рак кожи занимает первое место (свыше 65% профессионального рака), стали наблюдаться в связи с развитием промышленности главным образом в Англии и других индустриальных странах, начиная со второй половины XIX века. Параллельно росту промышленности возрастало и количество выявленных больных профессиональными опухолями. Данные последних лет свидетельствуют об актуальности проблемы канцерогенного действия продуктов переработки горючих ископаемых и в настоящее время. В связи с дальнейшим расширением добычи и переработки горючих ископаемых будет неуклонно возрастать и количество производимых из них и применяемых в разных отраслях народного хозяйства канцерогенных продуктов.

Хотя профессиональный рак и составляет незначительную часть (около 1%) всех форм рака, значение профессиональных опухолей чрезвычайно велико, так как это пока единственный вид опухолей, причины которых выяснены, что позволяет проводить в жизнь эффективные меры профилактики, основой которых является уменьшение длительности и массивности контакта с канцерогенными веществами.

Наиболее канцерогенными являются продукты высокотемпературной переработки каменного угля. При среднетемпературной (600—620°) переработке каменного угля также получены продукты, вызвавшие у значительного количества рабочих профессиональные опухоли. Более 1/3 всех профессиональных опухолей кожи обусловлены попаданием на кожу шотландских сланцевых масел в английской хлопкопрядильной промышленности. Нефть и нефтепродукты вызвали профессиональные опухоли у меньшего количества рабочих, но именно в последние годы сообщены случаи возникновения опухолей кожи от минеральных масел и охлаждающих смесей, что связывают с раз-

витием машиностроительной промышленности за последние 2—3 десятилетия.

Имеются данные, свидетельствующие о большей частоте рака внутренних органов у рабочих, соприкасающихся с канцерогенными продуктами переработки горючих ископаемых. Многочисленные эксперименты также доказывают отдаленное (резорбтивное) действие канцерогенных продуктов. Получены сведения о связи атмосферных загрязнений продуктами неполного сгорания топлив и рака легкого у человека. Доказанное многочисленными исследованиями реальное увеличение заболеваемости раком, особенно раком легкого, без сомнения, в какой-то части является результатом воздействия на человека канцерогенных продуктов переработки горючих ископаемых. Значение этих продуктов как причин рака, по-видимому, больше, чем принято считать в настоящее время, и не ограничивается их причинной связью с профессиональными опухолями. Особенно важно, по нашему убеждению, принимать во внимание, что на человека воздействуют многочисленные разные по активности канцерогенные и модифицирующие факторы, среди которых, очевидно, немаловажное значение имеют слабые или умеренные агенты химической и физической природы.

Анализ фактических данных доказывает возможность перенесения результатов экспериментальных исследований на человека и их значение в качестве обоснования мер предупреждения канцерогенного действия продуктов переработки и неполного сгорания горючих ископаемых.

В Эстонской сланцевой промышленности еще не зарегистрированы случаи профессионального рака, что объясняется относительно коротким периодом массового производства сланцепродуктов, преимущественно нестабильным и молодым составом рабочих, применением общих гигиенических мероприятий и отсутствием у нас четкой системы выявления и извещения случаев профессионального рака. Добыча и переработка сланца в Эстонской ССР в настоящее время занимают ведущее место в мире как по количеству, так и по ассортименту продукции и по применению новой технологии. В перспективе эстонская сланцеперерабатывающая промышленность будет давать возрастающее количество разнообразной продукции.

Для обоснования профилактических мероприятий в эстонской сланцеперерабатывающей промышленности и в отраслях народного хозяйства, где применяются сланцепродукты, нет надобности дожидаться появления профессиональных опухолей. Экспериментальные исследования могут с достаточной четкостью выяснить необходимость и характер мер предупреждения канцерогенного действия эстонских сланцепродуктов.

К началу исследований, изложенных в данной работе, о канцерогенном действии продуктов переработки эстонского сланца

было известно из работы Л. Ф. Ларионова (1947), что камерная смола, полученная на опытной установке, оказала выраженное канцерогенное действие на мышей, тогда как генераторная смола, туннельная смола и гудрон генераторной смолы не вызвали у мышей опухолей. Близкими по генезису к эстонским сланцам являются гдовские и веймарнские сланцы, канцерогенное действие смол из которых было изучено в СССР в 30-х годах (Л.Ф. Ларионов, Н. Г. Соболева, Л. М. Шабад, 1934; Н. Г. Соболева, 1936). Веймарнская смола не вызвала у мышей рака, а гдовская оказалась очень слабо канцерогенной. Продукты переработки шотландских сланцев, значительно отличающихся от эстонских, были уже ранее изучены. Было установлено, что шотландские сланцепродукты вызывают рак кожи как у человека, так и у подопытных животных.

Во время проведения наших исследований были опубликованы результаты опытов О. Л. Данецкой (1952, 1953, 1954) и А. Я. Синай (1955), показавшие, что сланцевая камерная смола, полученная промышленным способом, также оказывает сильное канцерогенное действие на мышей. Экспериментальные исследования Л. П. Нурманд и соавторов (1955), Г. М. Горталума (1955) низкотемпературных сланцепродуктов не выяснили окончательно их канцерогенных свойств. Были проведены исследования сланцепродуктов, доказавшие наличие в них 3,4-бензпирена (Н. М. Томсон, 1950; Г. М. Горталум, 1958; О. Г. Эйзен и И. Х. Арро, 1958).

Целью нашего экспериментального исследования было дополнить существующие немногочисленные и отчасти противоречивые или неполные данные о канцерогенном действии продуктов переработки эстонского сланца и получить достаточно полное представление о канцерогенном действии основных первичных и товарных продуктов и сланцевой сажи. Кроме этого, мы преследовали цель выяснить и уточнить некоторые более общие вопросы, как роль разведения и дальнейшей обработки канцерогенной сланцевой смолы, наличие в ней, кроме 3,4-бензпирена, других канцерогенных или модифицирующих составных частей, изучить морфологию развивающихся у мышей индуцированных опухолей кожи и т. п.

В опытах использовано всего 2812 белых мышей и 48 кроликов, из них 445 мышей служили контролем. Проведено морфологическое исследование 2252 животных. Сланцепродукты вызвали опухоли всего у 655 животных, из которых у 325 были злокачественные опухоли, давшие у 51 мыши метастазы в разные органы. Для изучения канцерогенного действия четырех основных первичных продуктов переработки сланца, семи товарных продуктов, сланцевой сажи, разведений и фракций сланцевой камерной смолы проводились эксперименты в 38 сериях опытов, которые дали ответы на все поставленные в данной работе вопросы.

В большинстве опытов применялась обычная методика смазывания (без предварительной подготовки) кожи мышей в межлопаточной области изучаемым продуктом всего 50 раз и внутримышечное введение продукта. В некоторых опытах количество смазываний было несколько больше (до 80 раз). Ввиду токсического действия сланцепродуктов не все мыши доживали до конца смазываний. Для получения наиболее точных результатов опытов применялась статистическая обработка данных разными способами, из которых наиболее подходящим оказался метод Г. Рейссига (1956), дающий возможность определить в течение всего опыта количество животных, пораженных опухолями, по отношению к количеству животных, которые имели возможность получить опухоли. Данные, обработанные этим методом, могут быть изображены в виде кривых и хорошо характеризуют канцерогенную активность изучаемого вещества, независимо от его токсического действия или случайных условий опыта. Примером убедительных результатов, достигаемых этим методом, являются данные, полученные с двумя разными по токсичности образцами камерной смолы, изучение которых проводилось в разное время разными исполнителями. Как видно на рис. 8, кривые, изображающие канцерогенную активность двух образцов камерной смолы, составленные из этих данных, полностью совпадают. В опытах использовались беспородные белые мыши, которые следует считать, как явствует из данных литературы, наиболее подходящими для подобных опытов.

Было проведено изучение четырех основных продуктов термической переработки сланца: камерной смолы, генераторной смолы, туннельной смолы и смолы установки с твердым теплоносителем. Результаты опытов с камерной смолой подтвердили данные других исследователей о резком канцерогенном действии этой смолы на мышей. Проведенные в контакте с нами исследования на кроликах (Х. Вахтер, 1959) доказали такое же действие этой смолы на кроликов. Генераторная смола, относительно канцерогенного действия которой не было полной ясности, оказалась в выраженной степени бластомогенной для мышей, вызвав развитие доброкачественных опухолей кожи, а у кроликов (Х. Вахтер, 1959) эта смола обусловила развитие не только доброкачественных, но и злокачественных опухолей.

Изучавшиеся впервые туннельная смола и смола установки с твердым теплоносителем обладают умеренной канцерогенной активностью, вызывая как доброкачественные, так и злокачественные опухоли.

Канцерогенная активность изученных продуктов тем выше, чем выше температура переработки сланца и чем больше удельный вес этих продуктов. Содержание 3,4-бензпирена также больше в продуктах, полученных при более высоких температурах, и может в известной степени давать представление о степени канцерогенного действия подобных продуктов на белых мышей.

Кроме основных результатов, были получены также данные о степени и характере токсического действия изученных продуктов. Наиболее выраженным местным раздражающим действием обладала генераторная смола, вызывавшая у мышей тяжелые язвенно-некротические процессы в области смазывания, приводившие мышей к гибели в ранние сроки опыта. Подобным же действием обладала туннельная смола. Смола установки с твердым теплоносителем оказалась менее токсичной, чем эти смолы и камерная смола. Наиболее выраженное общетоксическое резорбтивное действие оказала туннельная смола. Установлено отсутствие параллелизма между местным раздражающим, общетоксическим и канцерогенным действием изученных смол. Сравнивая частоту спонтанных опухолей (рака молочной железы) у контрольных и подопытных животных, можно убедиться, что изученные продукты не вызывают учащения спонтанного рака молочной железы у мышей.

Изучение канцерогенного действия товарных сланцепродуктов ранее не проводилось. Нами установлено, что продукты, в которые примешивается в разных соотношениях (10—40%) камерная смола (котельное топливо и шпалопропиточное масло), оказывают выраженное канцерогенное действие, не уступающее по активности неразведенной камерной смоле. Масло-мягчитель для резиновой промышленности, представляющее собой нейтрализованную генераторную смолу, не вызвало опухолей кожи у мышей, которые быстро погибали от местного некротизирующего и общетоксического действия. Можно полагать, что составные части генераторной смолы, оказывающие это действие, не устраняются и не инактивируются при нейтрализации щелочью. Сланцевая типографская краска, в которую входит 40% сланцевой олифы, изготовленной из смол полукоксования сланца, вызвала у подопытных мышей умеренные проявления местного раздражающего действия, несколько более выраженного по сравнению с обычной ротационной краской, содержащей газетную олифу. На основании проведенных исследований сланцевая типографская краска, позволяющая экономить значительные количества натуральной олифы, была разрешена для применения в типографиях решением Главной Государственной санитарной инспекции СССР.

Сравнительное изучение двух образцов сланцевых битумов, широко применяемых в дорожном строительстве Эстонской ССР, показало, что изготовляемый в промышленных условиях из тяжелых фракций смол полукоксования продутый (окисленный) битум обладает средним канцерогенным действием, тогда как остаточный битум, полученный в лабораторных условиях при вакуумной дистилляции смеси генераторной и туннельной смолы и представляющий собой остаток перегонки свыше 400°С (при атмосферном давлении) этих смол, оказывает выраженное канцерогенное действие. Эти данные свидетельствуют о целесооб-

разности применения в народном хозяйстве окисленных сланцевых битумов и указывают на возможность снижения канцерогенного действия сланцевых битумов путем их продувания воздухом.

Обесфеноленная камерная смола изучалась нами, учитывая большие перспективы использования сланцевых фенолов и предусматриваемое поэтому в технологических схемах переработки сланцевых смол обесфеноливание разных смол и их фракций, в том числе и камерной смолы. Обесфеноленная смола оказала более выраженное канцерогенное действие по сравнению с той же смолой, не освобожденной от фенолов. Причин этого явления нам не удалось окончательно установить. Учитывая, однако, что в обесфеноленной камерной смоле было обнаружено 0,2% 3,4-бензпирена, а в исходной смоле 0,1%, различие в канцерогенном действии можно объяснить концентрированием канцерогенных соединений в ходе дефеноляции. Роль фенолов, которым одни авторы приписывают способствующее, другие препятствующее канцерогенному действию влияние, осталась нами невыясненной и заслуживает дальнейшего изучения.

Ряд товарных продуктов сланцевой промышленности представляют собой смеси камерной смолы со смолами полукоксования. Учитывая, кроме того, что смешивание канцерогенных и неканцерогенных смолистых продуктов рекомендуется для снижения канцерогенной активности получаемых продуктов, нами было проведено сравнительное изучение различных разведений (5, 10, 15, 20%) камерной смолы в нейтральном растворителе — медицинском вазелине. Было установлено, что эти разведения оказывают на мышей канцерогенное действие, которое можно считать умеренным при 5%-ном разведении и в почти одинаковой степени резко выраженным при остальных разведениях. Все разведения оказывали, кроме того, сильное общетоксическое и местное раздражающее действие, параллельное концентрации камерной смолы. Наблюдавшаяся в этих опытах необыкновенная множественность опухолей у мышей и быстрое развитие опухолей побудили провести сравнительный опыт с 15%-ным бензольным раствором камерной смолы, в результате чего было доказано, что медицинский вазелин оказывает ускоряющее и усиливающее (потенцирующее) влияние на канцерогенное действие камерной смолы. В литературе не было сведений о таком влиянии вазелина, но есть данные, что подобным образом влияют некоторые высокомолекулярные углеводороды парафинового ряда, что подтверждает результаты наших опытов.

Вышеизложенные результаты наших опытов подчеркивают необходимость включения в ГОСТы, составляемые на товарные сланцепродукты, сведения о температурном режиме исходных смол и об их содержании в продуктах.

Кроме полученных в настоящей работе прямых данных о канцерогенной активности конкретных изученных нами сланце-

продуктов, результаты исследования позволяют сделать и ряд косвенных выводов, которые должны также быть учтены при обосновании мер профилактики.

Можно, очевидно, считать, что все товарные сланцепродукты, содержащие свыше 10% камерной смолы, обладают выраженным канцерогенным действием, не отличающимся в заметной степени от такого же действия неразведенной камерной смолы.

Учитывая, что смола установки с твердым теплоносителем, полученная при средних температурах (500—530° С), оказывает умеренное канцерогенное действие, не вызывает сомнения, что смолы, полученные по такой же технологии при более высоких температурах, являются еще более канцерогенными.

Предлагаемое в некоторых схемах (А. Аарна, 1958) использование остатка дистилляции камерной смолы в виде кровельного битума нельзя рекомендовать, так как, несомненно, остаточный битум из камерной смолы не менее, а, по всей вероятности, более канцерогенен по сравнению с изученным нами остаточным битумом из смол полукоксования сланца.

Обесфеноливание других смол будет также повышать их канцерогенную активность, а продуванием можно достигнуть ослабления канцерогенного действия различных сланцевых битумов.

Необходимо считаться с потенцирующим влиянием медицинского вазелина на канцерогенное действие различных продуктов термической переработки горючих ископаемых. Это относится, главным образом, к мазям, содержащим смолистые продукты, и к смазочным маслам или смазкам, компаундируемым из продуктов переработки нефти и других смолистых веществ.

В течение последних лет возрастает интерес к обнаружению в продуктах переработки горючих ископаемых других возможных канцерогенных соединений, кроме 3,4-бензпирена, который оказывает резкое канцерогенное действие на мышей, но не вызывает опухолей у собак, обезьян и некоторых других видов животных. Нет прямых доказательств также и тому, что 3,4-бензпирен является наиболее активным канцерогеном для человека. Наоборот, имеются сведения о профессиональных опухолях, вызванных продуктами, не содержащими 3,4-бензпирена.

Новые методы химического анализа (хроматография) позволили выделить в некоторых продуктах переработки горючих ископаемых канцерогенные фракции, не содержащие 3,4-бензпирена. Такие работы проведены в Англии с шотландским сланцевым маслом (И. Беренблюм, Р. Шенталь, 1943), с каменноугольной смолой (И. Беренблюм и Р. Шенталь, 1947) и в США с американским сланцевым маслом (В. Хюпер и Г. Канман, 1958). В настоящее время такие исследования проводятся также в Англии с нефтью (Дж. Кук, У. Кэрузерс, Д. Удхауз, 1958).

Нами проведено исследование, целью которого было выявить канцерогенные фракции, не содержащие 3,4-бензпирена, в эстон-

ских сланцепродуктах. В СССР подобных исследований до сих пор не производилось. В этих опытах сланцевая камерная смола подвергалась после вакуумной дистилляции повторному хроматографированию, в результате чего были получены достаточные для проведения опытов на животных количества фракций ароматической части смолы. В отличие от проведенных ранее опытов с подобными фракциями мы изучали канцерогенное действие фракций камерной смолы одновременно разными методами — путем смазывания кожи мышей и кроликов (как И. Беренблюм и Р. Шенталь, 1947) и путем внутримышечного введения мышам (как В. Хюпер и Г. Канман, 1958). Такая методика оказалась весьма плодотворной, так как удалось выявить некоторые особенности канцерогенного действия изученных фракций, отмеченные другими исследователями при испытании некоторых синтетических канцерогенных соединений. Исходя из данных биологического эксперимента, станет возможным идентифицировать новые канцерогенные соединения, ранее не обнаруженные в продуктах переработки горючих ископаемых.

Наиболее выраженное канцерогенное действие оказала на мышей как при смазывании кожи, так и при внутримышечном введении фракция (№ 7), содержащая наибольшее количество 3,4-бензпирена, но опухоли возникали значительно медленнее, чем при смазывании мышей бензольным раствором синтетического 3,4-бензпирена, несмотря на то, что концентрация последнего была одинаковой (0,2%) как в растворе 7-й фракции, так и в бензольном растворе. Это свидетельствует о наличии в данной фракции других соединений, замедляющих канцерогенное действие 3,4-бензпирена. В сланцевой камерной смоле содержатся, однако, модифицирующие соединения и противоположного действия. Так, одна фракция (№ 4), не содержащая 3,4-бензпирена, оказывающая крайне слабое канцерогенное действие на кожу мышей и более выраженное на кожу кроликов, но вызывающая отдаленные опухоли в легких (мышей), способствовала канцерогенному действию другой фракции (№ 6), содержащей небольшое количество 3,4-бензпирена. Наиболее интересными и перспективными с точки зрения идентификации новых канцерогенных соединений оказались результаты опытов с другой фракцией (№ 5), не содержащей 3,4-бензпирена. При смазывании кожи эта фракция оказала выраженное (умеренное) канцерогенное действие, но на месте внутримышечного введения опухолей не возникло. При обоих способах воздействия наблюдалось значительное количество отдаленных опухолей легких. Подобное действие оказывают, по данным литературы, некоторые синтетические метилпроизводные 3,4-бензфенантрена и другие полициклические углеводороды.

Результаты опытов с фракциями камерной смолы, с бензольным раствором 3,4-бензпирена, обесфеноленной камерной смолой и разведениями камерной смолы доказывают, что сложные

вещества, содержащие одинаковое количество 3,4-бензпирена, оказывают неодинаково сильное канцерогенное действие на белых мышей и что смеси камерной смолы с вазелином, содержащие около 10 раз меньше 3,4-бензпирена, чем, например, фракция № 7, обладают значительно большей канцерогенной активностью. Следовательно, содержание 3,4-бензпирена само по себе, без учета остального состава неизвестного продукта, не выражает степени канцерогенной активности. Правильное представление о последней могут дать только опыты на животных.

Приведенные результаты опытов имеют основное значение в качестве исходных данных для обоснования и проведения в жизнь профилактических мероприятий на предприятиях, производящих и использующих сланцепродукты, а также дают некоторые отправные сведения для дальнейших исследований.

Второй группой результатов являются некоторые данные, полученные на основании изучения морфологии индуцированных у подопытных животных опухолей, имеющие более общее значение и освещающие некоторые закономерности морфогенеза этих опухолей.

Нами наблюдались злокачественные веретенообразноклеточные опухоли, возникшие у мышей при смазывании некоторыми продуктами (котельным топливом, обесфеноленной камерной смолой и т. д.), и не отличимые по морфологии от опухолей, обычно называемых веретенообразноклеточными саркомами. Большинство этих опухолей (если не все) имеет эпидермальное происхождение. Такие опухоли правильнее называть поэтому цитобластомами, а не саркомами, так как последнее название включает понятие соединительнотканной природы опухоли и заставляет объяснять возникновение подобных опухолей проникновением канцерогенного агента в подкожную соединительную ткань. Саркомами следует называть лишь те опухоли, мезенхимальное происхождение которых можно установить (миосаркомы, липосаркомы, остеосаркомы и т. д.).

У ряда мышей, смазанных сланцевыми битумами и фракциями камерной смолы, были обнаружены в области смазывания кожи под эпидермисом разрастания тучных клеток, которые следует расценивать как истинные опухоли — мастоцитомы. В литературе описываются спонтанные мастоцитомы кожи у разных животных, чаще всего у собак. У мышей спонтанные мастоцитомы встречаются очень редко и не наблюдаются в коже. В литературе имеются единичные сообщения о мастоцитомах кожи мышей, возникших после смазывания канцерогенными смолистыми веществами или синтетическими канцерогенами.

Ряд авторов упоминает разрастания тучных клеток как опухолеподобные образования или как своеобразные фолликулы, состоящие из тучных клеток.

В пользу признания истинной опухолевой природы описанных нами мастоцитом говорит их своеобразное однородное плот-

ное строение, не напоминающее часто наблюдаемые в коже мышей при смазывании канцерогенными веществами скоплений тучных клеток. Наиболее веским доказательством бластоматозного характера этих опухолей является наличие описываемых нами трех характерных разновидностей гистологического строения мастоцитом, среди которых имеются опухоли с выраженной дедифференциацией клеток.

Мастоцитомы кожи у мышей могут возникать при воздействии канцерогенных веществ, вызывающих мобилизацию и скопление под эпидермисом большого количества тучных клеток, и их следует причислять к индуцируемым у белой мыши опухолям кожи.

Было изучено канцерогенное действие на мышей бензольного экстракта сланцевой сажи, содержащей 0,0014% 3,4-бензпирена, полученной из котельной бумажно-целлюлозного комбината. Экстракт оказался в резкой степени канцерогенным, вызвав у бóльшей части мышей развитие опухолей кожи. Результаты этих опытов являются убедительным обоснованием мероприятий по борьбе с задымлением воздуха в Эстонской ССР.

В настоящее время не существует единой стройной теории рака и высказываются различные взгляды на причины рака. На основании концепции о множественных причинах (химических и физических) предлагаются в качестве основных средств профилактики рака разные способы устранения канцерогенных агентов из внешней среды и уменьшения контакта с ними. Приверженцы вирусной теории, не отрицая целесообразности борьбы против канцерогенных воздействий, которые они считают способствующими или разрешающими факторами, видят первопричину рака во внедрении в организм экзогенного убиквитарного вируса. Исходя из этого, предполагается (Л. А. Зильбер, 1958) возможность распространения рака путями, существующими для других вирусных заболеваний, и рекомендуется проведение соответствующих эпидемиологических исследований.

Нам не представляется реальным проводить профилактику рака такими способами, как ведется борьба против вирусных инфекций (гриппа, оспы, полиомиелита и т. п.). Как предпосылка для обоснования главных путей профилактики рака, вызываемого канцерогенными воздействиями внешней среды (в том числе и сланцепродуктов), нами приводится единая рабочая полиэтиологическо-биохимическая гипотеза этиологии и патогенеза рака. Основным содержанием этой гипотезы является признание первичной причинной роли за канцерогенными агентами внешней среды, которые, воздействуя на клетку, вызывают постепенные изменения в нуклеопротеидах, приводящие к опухолевому (сначала доброкачественному, потом злокачественному) росту и размножению соответствующих клеток, из которых и развивается опухоль. При некоторых условиях (еще не полностью изученных) возникший в клетке опухолевый нуклеопро-

теид может быть выделен и перенесен в другой организм, в котором нуклеопротеиды нормальных клеток превращаются в опухолевые под влиянием введенного белка, действующего по принципу трансформирующего агента. Такие переносимые нуклеопротеиды и называют вирусами. Само понятие «вируса» далеко еще не выяснено. В настоящее время еще нет удовлетворяющей классификации разных вирусоподобных образований — молекул, соединений и организмов и поэтому нет оснований переносить на разные по характеру и происхождению ультрамикроскопические структуры все свойства известных из клиники инфекционных болезней болезнетворных микроорганизмов на основании классического учения Пастера. Профилактику рака следует направлять по основному направлению — избегать соприкосновения человека с канцерогенными агентами внешней среды. Эффективность такого пути доказывает и практика — ликвидация рака трубочистов и почти полная ликвидация рака рентгенологов. Изложенная нами рабочая гипотеза, хотя и не является ни всеобъемлющей, ни оригинальной, все же представляет собой, по нашему убеждению, наиболее приемлемую основу для проведения профилактики рака и для планирования дальнейших научных поисков в этой области.

Рассматривая рекомендуемые пути предупреждения канцерогенного действия продуктов переработки эстонского сланца, дается оценка различным обоснованиям мер профилактики. Высказывается положение, что эксперимент является достаточно веским обоснованием, и нет необходимости выжидать появления у рабочих бесспорных профессиональных опухолей.

Меры профилактики подразделены нами для схематичности на средства технические (и технологические), индивидуальные и медицинские. Большинство способов устранения контакта рабочих с канцерогенными агентами описано ранее и частично применяется. В сланцевой промышленности Эстонской ССР в течение проведения настоящей работы также стали применять основные меры профилактики. Ряд рекомендуемых мероприятий (автоматизация и т. п.) будет проведен в жизнь в связи с дальнейшим техническим прогрессом. Некоторые средства (деканцерогенизация и др.) должны быть еще подвергнуты исследованию.

Нами предлагается дополнить приказ министра здравоохранения СССР № 136-м от 7 сентября 1957 года в разделе противопоказаний для приема на работу по списку № 32 приложения № 2, добавив врожденные и хронические заболевания кожи с гиперкератозами и гиперпластическими процессами, бородавками и другими предраковыми процессами. Периодические медицинские осмотры следует проводить (по пункту № 75) не один раз в 12 месяцев, а один раз в 6 месяцев. Кроме того, необходимо предусмотреть осмотр рабочих дерматологом каждые 3 месяца.

Предлагается также ввести систему регистрации и извещения о случаях профессиональных опухолей, для чего следует допол-

нить форму № 281 несколькими графами о профессиональном анамнезе и заполненное в случаях опухолей в двух экземплярах извещение (ф. № 281) высылать в два адреса — в том числе промышленно-санитарному врачу санитарно-эпидемиологической станции, что обеспечит выявление связи опухоли с профессией, соответствующую регистрацию и проведение необходимых оздоровительных мер на производстве после его тщательного обследования.

Наши предложения одобрены Комитетом по канцерогенным веществам и мерам профилактики при Главной Государственной санитарной инспекции СССР и находятся в стадии внедрения. В сланцевой промышленности Эстонской ССР, начиная с 1960 года, проводится планомерное обследование рабочих с целью выявления связи между условиями труда и заболеванием опухолями.

В качестве мер предупреждения канцерогенного действия сланцевой сажи приводится на основании литературных данных комплекс мероприятий, обеспечивающий охрану атмосферного воздуха от загрязнения дымовыми выбросами.

Проведенные исследования смогли, кроме изложенного, затронуть, но не окончательно решить ряд вопросов, представляющих теоретический и практический интерес и требующих дальнейших углубленных исследований. Как наши опыты с разведениями камерной смолы и с ее фракциями, так и данные литературы последних лет подчеркивают большое значение различных комбинаций канцерогенных веществ с модифицирующими агентами, в том числе различными растворителями и неканцерогенными или канцерогенными составными частями продуктов переработки горючих ископаемых. В частности, следует продолжить изучение потенцирующего влияния вазелина и других подобных веществ. По мере внедрения в производство получаемых из сланцепродуктов моющих и других поверхностно-активных средств, а также смазочных масел, станет необходимым их изучение в биологическом опыте для выявления возможного канцерогенного и вероятного модифицирующего действия. Полученные данные о канцерогенном действии разных хроматографических фракций сланцевой камерной смолы позволяют приступить к идентификации в сланцепродуктах новых канцерогенных соединений, используя при этом в качестве отправных фактов наблюдавшиеся нами в экспериментах на животных особенности характера канцерогенного действия, присущие по данным литературы некоторым синтетическим канцерогенным соединениям. Эти исследования могут быть развиты только при далеко идущем сотрудничестве химиков, физиков и морфологов-экспериментаторов. Одновременно с обобщением настоящих исследований нами уже начата такая работа.

Дальнейшего изучения заслуживают и некоторые вопросы морфологии опухолей, в том числе таких индуцированных у мы-

шей опухолей, как веретенообразноклеточные цитобластомы и мастоцитомы. Большой интерес представляет дальнейшее изучение противоопухолевых защитных механизмов организма, причем наряду с морфологическими методами исследования необходимо развивать и биохимические (гистохимические, цитохимические) методы.

Одним из наиболее важных перспективных направлений научных изысканий мы считаем изучение действия разных канцерогенных химических веществ, а также физических агентов в эволюционно-патологическом аспекте. Чрезвычайно важно установить, в частности, какую реакцию вызывают разные чистые канцерогенные углеводороды, являющиеся для мыши или кролика сильными или слабыми канцерогенами, у других представителей позвоночных (в том числе у обезьян). Это сможет дать материал для более обоснованного перенесения результатов биологического эксперимента или даже физико-химических исследований на человека и обеспечить тем самым более целенаправленные меры предупреждения рака.

Очевидно, ряд обобщений и выводов настоящей работы имеют значение не только для профилактики канцерогенного действия продуктов переработки сланца, но и других горючих ископаемых. В частности, на современном уровне знаний много открытых вопросов имеется в отношении нефтепродуктов. Сюда относятся — модифицирующее действие нефтепродуктов, содержание в последних канцерогенных соединений и другие вопросы. Изложенные пути профилактики канцерогенного действия сланцепродуктов, несомненно, применимы и в отношении других подобных продуктов. Некоторые общие вопросы морфогенеза индуцированных опухолей также не связаны со спецификой сланцепродуктов и могут иметь более широкое значение.

ВЫВОДЫ

1. Развитие сланцевой промышленности в Эстонской ССР и возможность канцерогенного действия на человека сланцепродуктов определяют необходимость и своевременность изучения канцерогенного действия этих продуктов с целью обоснования профилактических мероприятий, так как установлено, что канцерогенные продукты термической переработки горючих ископаемых вызывают профессиональные опухоли. Общее количество их растет параллельно развитию промышленности, хотя они и составляют небольшую часть среди всех форм рака.

2. Изученные нами первичные продукты термической переработки эстонского сланца оказывают бластомогенное действие на подопытных животных, причем

а) наиболее сильное канцерогенное действие на белых мышей оказывает получаемая при высоких температурах (900—1000° С) камерная смола, содержащая десятые доли процента 3,4-бензпирена;

б) средняя фракция смолы установки с твердым теплоносителем, получаемая при 500—530° С, и туннельная смола (400—550° С), содержащая одну тысячную процента 3,4-бензпирена, оказывают умеренное канцерогенное действие на белых мышей;

в) сланцевая генераторная смола, получаемая при 450—500° С, содержащая сотые доли процента 3,4-бензпирена, является для белых мышей в выраженной степени бластомогенной, вызывая развитие доброкачественных опухолей у значительной части животных;

г) канцерогенная активность продуктов первичной термической переработки эстонского сланца тем более выражена, чем выше температура, применяемая для их получения, и чем больше удельный вес этих продуктов.

3. Товарные продукты сланцевой промышленности, содержащие камерную смолу или представляющие собой тяжелые фракции низкотемпературных сланцевых смол, являются канцерогенными для белых мышей:

а) сланцевое котельное топливо и шпалопропиточное масло, в которых содержится 10—40% камерной смолы, обладают выраженным канцерогенным действием, не уступающим по активности цельной камерной смоле;

б) масломягчитель для резиновой промышленности, представляющий собой нейтрализованную щелочью генераторную смолу, и типографская краска, содержащая 40% сланцевой олифы, изготовленной из низкотемпературных смол, не вызывают развитие опухолей;

в) сланцевые битумы, изготовленные из смол полукоксования сланца (генераторной и туннельной смолы), оказывают различное канцерогенное действие. Остаточный битум, содержащий 0,1% 3,4-бензпирена, обладает резкой, окисленный (продутый) битум с содержанием 0,003% 3,4-бензпирена — менее выраженной канцерогенной активностью.

4. Разведения камерной смолы в медицинском вазелине оказывают выраженное канцерогенное действие: при 5%-ном разведении оно является умеренным, 10, 15 и 20%-ное разведение камерной смолы оказывают почти одинаковое сильное канцерогенное действие.

5. Обесфеноливание камерной смолы повышает, а продувание воздухом сланцевого битума снижает канцерогенную активность этих продуктов.

6. Все изученные продукты переработки сланца в различной степени токсичны, оказывая общее резорбтивное и местное раздражающее и некротизирующее действие на кожу белых мы-

шей. Туннельная смола обладает наиболее выраженным общетоксическим действием, тогда как генераторная смола вызывает наиболее тяжелые местные воспалительные изменения. Токсичность сланцепродуктов не является параллельной их канцерогенной активности.

7. Медицинский вазелин потенцирует канцерогенное действие камерной смолы, вызывая возникновение более множественных и злокачественных опухолей у бо́льшего количества мышей в более короткие сроки, чем разведение камерной смолы в бензоле или смесь камерной смолы с другими, менее канцерогенными сланцепродуктами.

8. Сланцевая камерная смола содержит хроматографические фракции, в которых не обнаружен 3,4-бензпирен, но которые оказывают канцерогенное действие. Одна такая фракция вызывает злокачественные и доброкачественные опухоли при нанесении на кожу мышей, но не обусловливает у них возникновения опухолей на месте внутримышечного введения. При обоих путях воздействия этой фракции возникают отдаленные опухоли в легких. Другая фракция вызывает папилломы при смазывании кожи кроликов, но не дает опухолей при нанесении на кожу мышей, обусловливая в то же время у них развитие отдаленных опухолей в легких. Эта же фракция усиливает канцерогенное действие другой фракции, содержащей в небольшом количестве 3,4-бензпирен. Во фракции, содержащей основное количество 3,4-бензпирена, имеются соединения, которые значительно удлиняют латентный период возникновения опухолей, но не снижают частоты и злокачественности развивающихся опухолей по сравнению с соответствующим раствором синтетического 3,4-бензпирена.

9. В некоторых случаях эпидермальные раки белой мыши, вызванные некоторыми сланцепродуктами, являются настолько дедифференцированными, что становятся неотличимыми от так называемых веретенообразноклеточных сарком. Так как под саркомами подразумеваются злокачественные опухоли мезенхимальной природы, а наблюдавшиеся нами веретенообразноклеточные опухоли в большинстве (если не все) имеют эпидермальное происхождение, их следует называть цитобластомами, как и все саркоматозные опухоли, гистогенез которых невозможно установить.

10. Описанные нами истинные опухоли из тучных клеток — мастоцитомы, которые следует причислять к индуцируемым в коже белой мыши некоторыми канцерогенными веществами опухолям, встречаются у небольшой части мышей, имеют характерные типы строения и разные степени дифференцированности.

11. Сажа, возникающая в современных условиях в больших количествах при сжигании сланца в промышленных центрах Эстонской ССР, содержащая 0,0014% 3,4-бензпирена, нанесен-

ная в виде бензольного экстракта на кожу белых мышей, обладает ясно выраженным канцерогенным действием.

12. При одинаковом содержании 3,4-бензпирена продукты переработки сланца, их фракции и раствор синтетического 3,4-бензпирена обладают различной степенью канцерогенного действия, что, очевидно, зависит от наличия еще не установленных модифицирующих составных частей в этих продуктах или фракциях. Так как количественное определение 3,4-бензпирена само по себе не может дать точного представления о степени канцерогенной активности подобного сложного продукта, ее необходимо устанавливать путем биологического эксперимента.

13. Наиболее приемлемой теоретической основой проведения в жизнь профилактики канцерогенного действия различных агентов внешней среды является концепция о множественных причинах рака, действующих в разных комбинациях на организм и вызывающих в составных частях клеток биохимические изменения, приводящие к опухолевому росту.

14. Профилактика канцерогенного действия продуктов переработки сланца и сланцевой сажи осуществима путем устранения канцерогенного продукта или контакта с ним человека, для чего:

а) необходимо применять стройную систему мероприятий, включающую технические (и технологические), индивидуальные и медицинские средства;

б) необходимо, чтобы ГОСТы регламентировали, кроме физических показателей, способ и температуру получения входящих в состав товарных продуктов смол, а также их процентное содержание;

в) следует дополнить ныне действующий приказ министра здравоохранения (№ 136-м) о предварительных и периодических медицинских осмотрах на промышленных предприятиях, а также усовершенствовать форму № 281 (извещение), которую следует заполнять во всех лечебных учреждениях и высылать (при обнаружении опухоли) в два адреса с тем, чтобы обеспечить своевременное выявление и регистрацию профессиональных опухолей;

г) необходимо разработать и внедрить в сланцевой промышленности способы переработки канцерогенных смол, главным образом камерной смолы, с целью получения неканцерогенных конечных продуктов.

ЛИТЕРАТУРА

а) Отечественная

Аарна А. — Aarna A. 1958. Keemiatööstuse arendamise perspektiividest Eesti NSV-s. Eesti Kommunist, 7, 27—31.

Аарна А. — Aarna A. 1958a. Põlevkivi töötlemise skeemist. Tehnika ja Tootmine, 2, 2, 5—8.

Аарна А., Каск К., Рейер А., Ыпик И. — Aarna A., Kask K., Reier A., Öpik I. 1954. Põlevkivi. ERK. Tallinn.

Абольник С. А. 1960. О совместном действии разных канцерогенных агентов. — Вопр. онкол. 6, 2, 102—112.

Абрикосов А. И., Струков А. И. 1953. Патологическая анатомия. Ч. I. Общепатологические процессы. Медгиз. М.

Аккерберг И. И., Блинова Э. А., Видоменко А. Н., Юргенсон И. А., Янес Х. Я. 1959. О загрязнении атмосферного воздуха сланцевого бассейна Эстонской ССР промышленными выбросами сланцеперерабатывающих комбинатов «Кохтла-Ярве» и «Кивиыли». — Тезисы докл. VIII науч. сессии по вопр. гиг. труда в сланцевой пром. Ин-та эксперим. и клин. мед. АН ЭССР, стр. 40—42, Кохтла-Ярве, 23—24 апреля 1959 г.

Аккерберг И. И., Юргенсон И. А., Янес Х. Я. 1955. Санитарные условия труда при работе на сланцевых газогенераторах малой производительности. — В кн.: Вопр. гиг. труда в сланцевой пром. Эстонской ССР, сб. 2, 23—60, Эстгосиздат. Таллин.

Алекперов И. И. 1957. К вопросу о заболеваемости рабочих нефтеперерабатывающей промышленности, занятых переработкой малосернистых и многосернистых нефтей. — Азерб. мед. журнал. 12, 58—61.

Алеутский А. 1931. О заболеваниях кожи рабочих толевого производства под влиянием пека. — Гиг. безопасн. и патол. труда, 9, 6, 80—81.

Алов И. А. 1959. Роль нуклеинового обмена в делении нормальных и опухолевых клеток. — Вопр. онкол., 5, 1, 7—13.

Андрес А. Г. 1951. Предрак по данным эксперимента. — Успехи совр. биол., 32, 2, 232—255.

Андрианов В. М., Борисович Г. Ф., Лагеда П. Р., Хохряков П. А. 1959. Об экономической эффективности комплексной химической переработки сланцев в Эстонской ССР. Химия и технология топлива и масел, 4, 10, 57—61.

Анисимов А. Н. 1955. Гигиеническая оценка условий труда на сланцевых газогенераторах большой производительности. В кн.: Вопр. гиг. труда в сланцевой пром. Эстонской ССР, сб.2, 9—31, Эстгосиздат. Таллин.

Анисимов А. Н., Аккерберг И. И., Видоменко А. Н., Юргенсон И. А., Янес Х. Я. 1955. Гигиеническая оценка условий труда в цехе камерных печей сланцеперерабатывающего комбината «Кохтла-Ярве». — В кн.: Вопр. гиг. труда в сланцевой пром. Эстонской ССР, сб. 2, 86—118, Эстгосиздат. Таллин.

Бабаянц Р. А. 1959. Влияние загрязнения городского воздуха на здоровье населения. — Вестн. АМН СССР, 14, 12, 3—12.

Байбаков Н. К. 1954. Нефтяная промышленность. — Больш. Сов. Энциклоп., 2-е изд., 29, 529—534.

Батунин М. П., Зенин А. С. 1933. Профессиональные болезни кожи. Горький.

Безмозгин Э. С., Синельников А. С. 1955. Сланцевые газогенераторы повышенной производительности. Химия и технология горючих сланцев и продуктов их переработки. — Тр. Всесоюз. науч.-исслед. ин-та по переработке сланцев, вып. 4, 63—84, Л.

Богдатьева А. Г., Вид Д. Я. 1951. Влияние высших фракций пирогенетической смолы на животный организм (о бластомогенном действии). — Вопр. эксперим. биол. и мед., вып. I, 217—220.

Богдатьева А. Г., Вид Д. Я. 1954. О канцерогенности пиролизных смол нефтяного происхождения. — Бюлл. эксперим. биол. и мед., 37, 2, 71—73.

Богдатьева А. Г., Вид Д. Я. 1955. Влияние высокомолекулярных продуктов пиролиза нефти на животный организм. — Гиг. и санит., 7, 21—25.

Богдатьева А. Г., Вид Д. Я. 1957. Влияние крекинг-продуктов нефти на животный организм. — Гиг. и санит., 5, 37—41.

Боговский П. А. 1953. О морфологических изменениях у белой мыши при смазывании кожи сланцевым котельным топливом в хроническом опыте. — Вопр. гиг. труда в сланцевой пром. Эстонской ССР, сб. I, 69—83, Эстгосиздат. Таллин.

Боговский П. А. 1954. О действии сланцевого котельного топлива на белых мышей в хроническом опыте. — Фармакол. и токсикол., 17, 3, 56—59.

Боговский П. А. 1955. Действие сланцевого масла-мягчителя для резиновой промышленности на белых мышей в хроническом опыте. — Вопр. гиг. труда в сланцевой пром. Эстонской ССР, сб. 2, 209—216, Эстгосиздат. Таллин.

Боговский П. А. 1955а. О бластомогенности сланцевого шпалопропиточного масла. — Изв. АН ЭССР, 4, 3, 488—494.

Боговский П. А. 1956. О гистологических изменениях в почках белой мыши при инвазии *Klossiella muris*. — Бюлл. эксперим. биол. мед., 41, 4, 74—76.

Боговский П. А. 1957. Оценка влияния на организм сланцевой типографской краски. — Гиг. и санит., 9, 26—29.

Боговский П. А. 1958. К вопросу о бластомогенном действии генераторной смолы из горючих сланцев. — В кн.: Вопр. гиг. труда в сланцевой пром. Эстонской ССР, сб. 3, 172—185, Эстгосиздат. Таллин.

Боговский П. А. 1959. Сравнительное канцерогенное действие различных разведений сланцевой камерной смолы. — Тезисы докл. VIII науч. сессии по вопр. гиг. труда в сланцевой пром. Ин-та эксперим. и клин. мед. АН ЭССР, стр. 36—37, Кохтла-Ярве, 23—24 апреля 1959.

Боговский П. А. 1959а. О морфологии веретенообразноклеточных кожных опухолей, индуцированных у белых мышей. — Ученые записки Тартуского гос. ун-та, вып. 79, 148—162, Тарту (на эстонском языке, резюме на русском языке).

Боговский П. А., Терас Ю. Х. 1958. О патологоанатомических изменениях у белых мышей при внутрибрюшинном заражении чистыми культурами *Trichomonas vaginalis*. — Медиц. паразитол. и паразитарн. болезни, 2, 194—199.

Болдырев Т. Е., Жданов В. М. 1953. (под редакцией). Сборник важнейших официальных материалов по санитарным и противоэпидемическим вопросам. Изд. 3-е, кн. 2, Медгиз. М.

Бомар С. А. 1931. Массовые профзаболевания кожи у рабочих механически-сборочного цеха тракторного завода. — Гиг. безопасн. и патол. труда, 9, 8—9, 152—153.

Бреннер М. 1957. Нефть (вопросы экономики). Госполитиздат. М.

Бродский С. М., Гринчар Ф. Н., Рахманов Б. А., Томаров М. М. 1936. Вопросы оздоровления и безопасности труда в производстве толя и рубероида. — Гиг. труда и техн. безопасн., 14, 5, 41—43.

Будницкий И. М. 1956. Сланцевая промышленность. — Больш. Сов. Энциклоп., 2-е изд., 39, 310—312.

Будницкий И. М. 1959. Угольная промышленность. Госполитиздат. М.
Вагане Э. П. 1955. О степени загрязнения и мерах охраны воздуха в населенных пунктах сланцевого бассейна Эстонской ССР. — В кн.: Вопр. гиг. труда в сланцевой пром. Эстонской ССР. Сб. 2, 278—289, Эстгосиздат. Таллин.
Вайк Л., Ландра Э. — Vaik L., Landra E. 1958. Põlevkivi kasutamise probleemist. Tehnika ja Tootmine, 2, 3—5.
Вахтер Х. 1959. Экспериментальные материалы о морфогенезе развития опухолей, индуцированных сланцевыми маслами. — Ученые записки Тартуского гос. ун-та, вып. 79, 99—105, Тарту (на эстонском языке, резюме на русском языке).
Ведров Н. С., Скляр В. Р. 1937. Дерматозы от нефтяных масел. — В кн.: Заболевания кожи от охлаждающих жидкостей и нефтяных масел, 3—27, М.—Л.
Верховская Р. И. 1941. Экспериментальное исследование действия некоторых минеральных масел на кожу мышей. Опыты с эмульсолом. — Арх. биол. наук, **61**, 2, 47—53.
Волкова Н. И. 1954. Меры профилактики при работах с пеком. — Фельдшер и акушерка, 6, 21—22.
Волкова Н. И. 1955. Вопросы гигиены труда в производстве пекового кокса. Диссерт. М.
Высамяэ А. И. 1958. О канцерогенном действии сажи горючих сланцев на белых мышей. — Вопр. онкол., **4**, 4, 408—411.
Высамяэ А. И. 1958а. О действии сланцевой летучей золы и сажи на организм подопытных животных. — Изв. АН ЭССР. Серия биол., **7**, 3, 164—173 (на эстонском языке, резюме на русском языке).
Гавронский Я. О. 1904. (Gawronsky J.). Ueber Schornsteinfeger- und Paraffinkrebs. Dissert. Halle a. S.
Глазунов М. Ф. 1933. Über das Wesen und die Histogenese des sogenannten Basalzellenkrebses. Frankf. Zeitschr. f. Path., **46**, 140. Цит. по А. П. Шанину (1957).
Глазунов М. Ф. 1947. Гистогенез опухолей. — В кн.: Злокачественные опухоли, т. I, ч. I, гл. IX, 127—147, Медгиз. Л.
Глазунов М. Ф. 1947а. Классификация и номенклатура опухолей и опухолеподобных процессов. — В кн.: Злокачественные опухоли, т. I, ч. I, гл. X, 148—180, Медгиз. Л.
Глазунов М. Ф. 1958. Общая морфология опухолей. — В кн.: Руководство по общей онкологии, гл. IV, 53—71, М.
Гойхрах И. М., Пинягин Н. Б. 1954. Химия и технология искусственного жидкого топлива, 2-е изд. Гостоптехиздат. М.—Л.
Гольдина Б. Г. 1949. К вопросу об изменении гистоморфологии раковой опухоли в метастазах. — Архив патологии, **11**, 3, 65—69.
Гольдфарб Д. М. 1959. Основные аспекты современного учения о бактериофаге. Вестн. АМН СССР, **14**, 3, 29—37.
Горталум Г. М. 1955. К вопросу о токсических свойствах генераторной смолы из эстонских сланцев. — В кн.: Вопр. гиг. труда в сланцевой пром. Эстонской ССР, сб. 2, 198—208, Эстгосиздат. Таллин.
Горталум Г. М. 1958. О содержании 3,4-бензпирена в генераторной смоле из эстонских сланцев. — В кн.: Вопр. гиг. труда в сланцевой пром. Эстонской ССР, сб. 3, 159—164, Эстгосиздат. Таллин.
Горталум Г. М., Дикун П. П. 1958. Определение содержания 3,4-бензпирена в некоторых сланцепродуктах и сточных водах сланцехимического производства. Гиг. и санит., 8, 24—27.
Григорьев З. Э. 1960. К вопросу о канцерогенности так называемого «среднего масла» из черемховской каменноугольной смолы. Гиг. труда и проф. заболев., 4, 1, 32—35.
Грицюте Л. А. 1956. К вопросу о механизме бластомогенного действия уретана. Вопр. онкол. 2, 6, 671—678.
Грушко Я. М. 1959. Рак легких и его профилактика. Вопр. онкол., **5**, 5, 624—633.

Грушко Я. М., Дикун П. П., Шабад Л. М., Рукавишникова Т. И., Зак Л. М., Власенко О. М. 1958. Сравнительное изучение загрязнения атмосферного воздуха канцерогенным веществом (3,4-бензпиреном) в Иркутске и Ангарске. Гиг. и санит., 4, 7—10.

Губергриц М. Я., Мильк А. А., Паальме Л. П. 1957. Результаты балансовых испытаний шахтных генераторов системы «Кивиыли». — В кн.: Вопр. техники и экономики промышленного полукоксования горючих сланцев, 163—182, Гостоптехиздат. Л.

Гуляева Л. И., Пышкина Н. И. 1955. О составе фракции 180—330° генераторной и туннельной смол сланцев прибалтийского месторождения. — В кн.: Химия и технология горючих сланцев и продуктов их переработки. Тр. Всесоюз. науч.-исслед. ин-та по перераб. сланцев, вып. 4, 137—151, Л.

Гунтер А. П., Сяритс А. А., Марипуу И. П. 1955. О состоянии здоровья рабочих газогенераторных цехов сланцеперерабатывающего комбината «Кохтла-Ярве». — В кн.: Вопр. гиг. труда в сланцевой пром. Эстонской ССР, сб. 2, 142—152, Эстгосиздат. Таллин.

Гуринов Б. П. 1958. Влияние способа сжигания и вида топлива на содержание 3,4-бензпирена в дымовых газах. — Гиг. и санит., 12, 6—9.

Гуринов Б. П., Зорэ В. А., Ильина А. А., Шабад Л. М. 1953. О содержании полициклических ароматических углеводородов в загрязнениях атмосферного воздуха и в дымовых выбросах. — Гиг. и санит., 2, 10—16.

Гуринов Б. П., Машбиц Ф. Д., Шабад Л. М. 1954. Исследование бластомогенного действия некоторых смол, полученных из атмосферной пыли и при сжигании различных видов топлива. — Гиг. и санит., 10, 12—16.

Давыдовский И. В. 1956. Патологическая анатомия и патогенез болезней человека. Изд. III, том I, М.

Давыдовский И. В. 1959. Состояние и перспективы разработки проблемы рака. — В кн.: Злокачественные новообразования. Тр. X сессии общего собрания АМН СССР, 7—13, Медгиз. М.

Данецкая О. Л. 1952. Опыт деканцеризации сланцевой камерной смолы. — Гиг. и санит., 10, 26—31.

Данецкая О. Л. 1953. К профилактике рака кожи у работающих в сланцеперерабатывающей промышленности. — Вопр. гиг. и истории санитарного дела. Тр. Лен. сан.-гиг. мед. ин-та, т. 14; 82—88, Л.

Данецкая О. Л. 1954. Применение токов высокой частоты и других агентов для деканцерогенизации высокотемпературной сланцевой камерной смолы. — Гиг. и санит., 12, 23—28.

Данецкая О. Л. 1958. Применение ультразвука и токов высокой частоты для обезвреживания канцерогенной сланцевой камерной смолы. — Гиг. и санит., 9, 29—35.

Движков П. П. 1959. Профессиональный рак легких. — Арх. патол., 21, 4, 3—12.

Дзенджа П. П. 1931. Условия труда и заболеваемость рабочих Грозненского парафинового завода. — Гиг. безопасн. и патол. труда, 9, 8—9, 136—141.

Дикун П. П. 1955. Спектрофотометрический метод приближенного определения концентрации 3,4-бензпирена в смеси неопределенного состава. — Вопр. онкол., I, 4, 34—38.

Дикун П. П. 1955а. К вопросу о спектральнофлюоресцентных методах обнаружения 3,4-бензпирена в продуктах сложного состава. — Вопр. онкол., I, 5, 24—29.

Дикун П. П. 1958. Флуоресцентно-спектральный анализ продуктов производства искусственного жидкого топлива на присутствие в них 3,4-бензпирена. Вопр. онкол., 4, 3, 289—291.

Дикун П. П. 1959. Использование тонкой структуры спектра флюоресценции 3,4-бензпирена для повышения степени достоверности его обнаружения. Вопр. онкол., 5, 12, 672—677.

Добрянский А. Ф. 1947. Горючие сланцы СССР. Гостоптехиздат. Л.—М.

Жуков-Вережников Н. Н., Майский И. Н., Калиниченко Л. А. 1955. Еще к вопросу о виде и видообразовании в микробиологии. — Усп. совр. биол., **39**, 2, 245—252.

Жунко В. И. 1948. Горючие газы из прибалтийских сланцев. Гостоптехиздат. Л.—М.

Жунко В. И., Лаженицын Ю. Б. 1954. Основы термической переработки топлива. Гостоптехиздат. Л.

Збарский Б. И. 1947. Белки и злокачественные опухоли. Врач. дело, 27, 2—3, стб. 97—104.

Здродовский П. Ф. 1959. Об изменчивости риккетсий. Вестн. АМН СССР, **14**, 2, 9—15.

Зеленин Н. И. 1948. Сланцевое жидкое топливо. Гостоптехиздат. Л.

Зеленин Н. И. 1958. Состав, свойства и пути использования сланцевой смолы. — В кн.: Химия и технология горючих сланцев и продуктов их переработки. Тр. Всесоюз. науч.-исслед. ин-та по перераб. сланцев, вып. 6, 24—38, Л.

Зеленин Н. И., Куратова О. С. 1954. О составе и свойствах сланцевой смолы. — В кн.: Химия и технология продуктов переработки сланцев. Тр. Всесоюз. науч.-исслед. ин-та по перераб. сланцев, вып. 2, 15—48, Л.

Зеленин Н. И., Семенов С. С. 1955. Сравнительная характеристика генераторной и туннельной смол полукоксования прибалтийских сланцев. — В кн.: Химия и технология горючих сланцев и продуктов их переработки. Тр. Всесоюз. науч.-исслед. ин-та по перераб. сланцев, вып. 4, 130—136, Л.

Зеленин Н. И., Терехов С. Л. 1955. К вопросу о перспективах развития сланцеперерабатывающей промышленности и задачах научно-исследовательских работ в этой области. — В кн.: Химия и технология горючих сланцев и продуктов их переработки. Тр. Всесоюз. науч.-исслед. ин-та по перераб. сланцев, вып. 4, 5—17, Л.

Зикеев Т. А. 1957. Справочник по качеству ископаемых углей и горючих сланцев Советского Союза. — Углетехиздат. М.

Зильбер Л. А. 1954. Об этиологии и патогенезе раковой болезни в свете вирусологического и иммунологического эксперимента. — Клин. медиц., **32**, 3, 9—16.

Зильбер Л. А. 1956. Учение о вирусах. М.

Зильбер Л. А. 1956а. Об этиологии раковой болезни. Здравоохранение Казахстана, 10, 3—7.

Зильбер Л. А. 1958. Вирусная теория этиологии опухолей в свете современных экспериментальных данных. — Патол. физиол. и эксперим. терапия, 2, 3, 3—9.

Зильбер Л. А. 1959. Об изучении путей распространения раковых заболеваний. Вестн. АМН СССР, **14**, 2, 15—21.

Иванов Ю. В. 1960. Эффективное сжигание надслойных горючих газов в топках. Эстгосиздат. Таллин.

Инти Э. Я., Пясс А. К. 1957. Эстонская ССР. Больш. Сов. Энциклоп., 2-е изд., **50**, 690—692.

Исмаил-Заде И. 1930. К вопросу об онкогенном действии нефтяных продуктов. Диссертация. Азгиз. Баку.

Каминский В. С., Линчевский В. П. 1956. Топливо, Больш. Сов. Энциклоп., 2-е изд., **42**, 642—646.

Каск Б., Луха А., Труу Х. 1947. Эстонский сланец. В кн.: Местные топлива ЭССР и их энергетическое применение, 28—54. ГИЗ «Научная литература». Тарту (на эстонском языке, резюме на русском языке).

Кивит А. А., Николаев Г. А. 1957. Развитие техники и экономики полукоксования горючих сланцев на комбинате «Кивиыли». — В кн.: Вопр. техники и экономики промышленного полукоксования горючих сланцев, 5—19, Гостоптехиздат. Л.

Кивит А., Кунаков Н., Тягунов Б., Яковлев В. 1958. Пер-

спективный метод переработки сланца. — «Советская Эстония», № 134 (4529), 10 июня.

Кингисепп Г. Я., Раатма А. Ю. 1952. Исследование токсического действия сланцевого котельного топлива, камерной и генераторной сланцевых смол. — Фармакол. и токсикол., 15, 5, 50—52..

Клейменов Ф. И. 1955. Газификация углей и горючих сланцев. — Углетехиздат. М.

Клейненберг Г. Э. 1938. Арх. биол. наук СССР, 51, 3, 127, цит. по Л. М. Шабаду (1947).

Ковтунович Г. П. 1927. Раковая язва покровов живота после длительного применения дегтярной мази. — Врачебная газета, 31, 4, 272—273.

Когерман П. — Kogerman P. 1948. Eesti põlevkivi ja selle rahvamajanduslik tähtsus. RK «Poliitiline Kirjandus». Tallinn.

Кожевников А. В. 1947. Горючие сланцы, т. I—IV, ГИЗ «Научная литература». Тарту.

Козак Ю. А., Иванов Б. И., Васильева М. М. 1955. Перспективы переработки сланцевой камерной смолы. — В кн.: Химия и технология горючих сланцев и продуктов их переработки. Тр. Всесоюз. науч.-исслед. ин-та по перераб. сланцев, вып. 4, 175—189.

Колесников Н. М. 1931. К патологической анатомии парафиновой болезни. — Гиг. безопасн. и патол. труда, 9, 4—5, 46—48.

Колесников Н. М. 1934. Действие нефтей на животный организм (эксперимент. иссл.). — Азерб. мед. журнал, 1, 2, 39—48.

Колесников Н. М. 1935. Экспериментальная оценка продуктов парафинового производства (патолого-анатом. исследование). — В кн.: Тр. Азербайдж. ин-та микробиол. и эпидемиол. им. Г. Мусабекова, 5, вып. I, 85—104, Баку.

Коллеров Д. К. 1951. Физико-химические свойства жидких сланцевых и каменноугольных продуктов. — Гостоптехиздат. Л.—М.

Кook Э. — Kook E. 1946. Ihtüool ja selle asepreparaadi valmistamise võimalusi kukersiidiõlist. Nõukogude Eesti Arst, 4, 102—110.

Корестелева Т. А. 1957. О действии канцерогенных веществ на белки. — Вопр. онкол. 3, 5, 641—652.

Корестелева Т. А. 1959. Применение метода встречной диффузии антигенов и антител при исследовании белков печени в процессе канцерогенеза. — Вопр. онкол., 5, 1, 22—28.

Кочарова Е. А. 1953. Цитологическое и гистохимическое изучение печени крыс при введении ортоаминоазотолуола (в предопухолевом периоде). Тр. АМН СССР, т. 26. Вопр. онкол., вып. 6, 113—123.

Краюхина В. Н. 1947. Профессиональные заболевания кожи и их профилактика на нефтеперегонном заводе. — Гиг. и санит., 11, 53.

Кривицкий А. С. 1958. Нуклеиновые кислоты и размножение вирусов. — Усп. совр. биол., 45, 3, 286—312.

Кроткина Н. А. 1923. Экспериментальный рак от каменноугольного дегтя. Диссерт. Петроград.

Кунаков Н. Е., Эпштейн С. Л., Тягунов Б. И., Кивит А. А. 1957. Опыт работы установки по скоростной переработке сланцевой мелочи с твердым теплоносителем. В кн.: Вопр. техники и экономики промышленного полукоксования горючих сланцев. 293—307, Гостоптехиздат. Л.

Кылль А. Т. — Kõll A. 1958. Põlevkivi kompleksse kasutamise võimalusi. Keemiatööstus. Eesti NSV Ministrite Nõukogu Riiklik Teaduslik-Tehniline Nõukogu. Bülletään 5—13. Tallinn.

Кылль А. Т., Эйзен О. Г., Кивиряхк С. В., Лаус Т. Н., Ранг С. А. 1959. О групповом составе смолы термической переработки мелкозернистого сланца с применением твердого теплоносителя. — Горючие сланцы, вып. 3, 197—204, Таллин.

Лазарев Н. В. (под редакцией), 1954. Вредные вещества в промышленности. Ч. I, Органические вещества, Изд. 3-е, Госхимиздат. Л.

Ларионов Л. Ф. 1931. К постановке экспериментального изучения

патологической анатомии отравлений промышленными ядами. — Гиг. безопасн. и патол. труда, **9**, 8—9, 37—43.

Ларионов Л. Ф. 1947. О канцерогенном действии смол из эстонских сланцев. — В кн.: Тр. Ленингр. науч.-исслед. ин-та гиг. труда и профессион. заболев., т. XI, ч. I, Сб. раб. токсикол. лаб. ин-та, вып. 4. Материалы по токсикологии сланцепродуктов, 111—118, Л.

Ларионов Л. Ф. 1955. Трофическая теория развития злокачественных опухолей. — Усп. соврем. биол., **39**, 2, 196—211.

Ларионов Л. Ф., Соболева Н. Г., Шабад Л. М. 1934. О канцерогенном действии некоторых сланцевых смол. — Вестн. рентгенол. и радиол., **13**, 131—143.

Лейтес Ф. Л. 1958. К вопросу об этиологии шнеебергoвского рака. — Вопр. онкол., **4**, 5, 629—635.

Лейтман Г. С. 1931. К вопросу о бластоматозном росте под влиянием продуктов пирогенизации нефти. — В кн.: Вопр. техн. безопасн. и травмат. в горн. пром. СССР, т. 2; кн. 3, 422—429, М.—Л.

Лейтман Д. С. 1933. Смоляные дерматозы на магнитогорском химическом заводе. — Сов. вестн. венерол. и дерматол., 7, 496—501.

Литвинов Н. Н. 1960. Роль проникающих излучений в возникновении опухолей. — Вопр. онкол., **6**, 2, 3—9.

Люблинский И. А. 1937. Профессиональные дерматозы в амбулансе кожно-венерологических учреждений. — В кн.: Сб. науч. раб. Днепропетровского обл. кожно-венерол. ин-та, 35—46, Днепропетровск.

Люблинский И. А., Палей М. Б., Березницкий Я. Х. 1937. Профессиональные болезни кожи у рабочих коксохимзавода. — В кн.: Сб. науч. раб. Днепропетровского обл. кожно-венерол. ин-та, 27—34, Днепропетровск.

Мазик И. В. 1955. Анализ заболеваемости с временной потерей трудоспособности рабочих сланцеперерабатывающей промышленности. — В кн.: Вопр. гиг. труда в сланцевой пром. Эстонской ССР. Сб. 2, 119—128, Эстгосиздат. Таллин.

Малиновский И. С. 1930. Сравнительная оценка смолистых раздражающих веществ при действии их на кожу животных в целях экспериментального воспроизведения злокачественных новообразований. — Вопр. онкол., 3, 1, 23—25.

Малюгина Л. Л. 1955. Испытание возможного бластомогенного действия некоторых битумов. — Вопр. онкол., **1**, 3, 105—110.

Марзеев А. Н. 1958. Коммунальная гигиена. II изд. Медгиз. М.

IV международный нефтяной конгресс, 1955. Краткий информационный отчет советской делегации. — Изд. АН СССР. М.

Мостковый М. И. 1954. Практикум по вариационно-статистической обработке клинического материала. — Изд. АН Туркм. ССР. Ашхабад.

Мюрисепп А. А. 1958. Народное хозяйство Советской Эстонии на новом подъеме. — Правда № 330 (14724), 26 ноября 1958.

Нейман И. М. 1958. О некоторых спорных вопросах этиологии и патогенеза злокачественных опухолей. — Патол. физиол. и эксперим. терапия, 2, 3, 10—13.

Нестеров В. А. 1955. Опыт изучения заболеваемости и медицинского обслуживания рабочих нефтяников. — Диссерт. Краснодар.

Нурманд Л. П., Вахтер Х. Т., Кальяс Л. А. 1955. Сравнительное исследование вредного действия сланцевых масел «Кохтла-Ярве» на организм животных. — Здравоохр. Советской Эстонии, сб. 3, 213—224, Таллин.

Нурмисте Б. Х. 1958. Оценка методов борьбы с вырождением картофеля. — Материалы конференции по вопросам семеноводства картофеля. Изд. Мин. сельск. хоз. СССР. М.

Павлова М. Д. 1951. Гигиена труда в сажевом производстве. Диссерт. Ярославль.

Паршин А. Н. 1958. Биохимия опухолей и организма опухолевых

животных и человека. — В кн.: Руководство по общей онкологии, гл. V, 72—87, М.

Патес М. М. 1951. Канцерогенные свойства пиролизных смол нефтяного происхождения (автореферат). — Архив патол., **13**, 3, 86.

Патес М. М. 1952. О бластомогенном действии пиролизных смол нефтяного происхождения. — Тр. АМН СССР, **21**, Вопр. онкол., вып. 5, 157—163, М.

Петров Н. Н. (под редакцией) 1947. Злокачественные опухоли, т. I, ч. I, Медгиз. Л.

Петров Н. Н. 1954. Очерк материалов для выработки теории опухолевого роста. Медгиз. Л.

Петров Н. Н. 1956. Основные вопросы возникновения и роста истинных опухолей. — Вопр. онкол., **2**, 3, 263—274.

Петров Н. Н. 1958. Главы I, II, III, VII, VIII, IX, XI и XVI в Руководстве по общей онкологии (под ред. Н. Н. Петрова). Медгиз. Л.

Петров Н. Н., Кроткина Н. А., Барабадзе Е. М., Вадова А. В., Гельштейн В. И., Мельников Р. А., Постникова З. А., Смойловская Э. Я. 1958. Итоги 18-летней работы в Сухуми по экспериментальному канцерогенезу у обезьян. — Вопр. онкол., **4**, 6, 643—655.

Петров Н. Н., Шабад Л. М., 1958. Значение наследственности, предрасположения, сопротивляемости в развитии опухолей. — В кн.: Руководство по общей онкологии, гл. VI, 88—101, Медгиз. Л.

Пинчук Г. А., Покалюк А. И., Тебенихин Е. Ф. 1954. Технология топлива, смазочных масел и воды. Трансжелдориздат. М.

Пинягин Н. Б. 1959. Использование горючих сланцев и продуктов их переработки для химического синтеза. — Химия и технология топлива и масел, **4**, 10, 65—67.

Писмен М. К., Ермаков В. Г., Белянин Ю. И. 1958. Газификация сланца с твердым теплоносителем. — Газовая промышленность, 9, 21—27.

Погосянц Е. Е. 1956. Современные вопросы экспериментальной онкологии. — Вестн. АМН СССР, **11**, 4, 9—21.

Попель В. А. 1932. Нефтяные дерматозы. Парафиновая болезнь. Изд. Чеченского науч.-исслед. ин-та. Грозный.

Преснов М. А., Пригожина Е. Л., Святухина О. В., Трапезников Н. Н. 1958. II Всесоюзная онкологическая конференция (Ленинград, 1958). — Вестн. АМН СССР, **13**, 7, 78—88.

Пробст А. Е. 1956. Топливное хозяйство. — Больш. Сов. Энциклоп., 2-е изд., **42**, 640—642.

Прокофьева О. Г. 1938. О бластомогенном действии некоторых минеральных масел. Опыты с сульфофрезолом. — Арх. биол. наук, **51**, 3, 120—125.

Прокофьева О. Г. 1955. Экспериментальное исследование возможного канцерогенного действия некоторых минеральных масел. — Вопр. онкол., 1, 3, 100—105.

Раков А. И. 1958. Общая диагностика злокачественных опухолей. — В кн.: Руководство по общей онкологии, гл. X, 222—242, Медгиз. Л.

Раудсепп Х. Т. 1956. О фенолах сланцевой смолы. — Горючие сланцы, химия и технология, вып. 2, 107—116, Таллин.

Раудсепп Х. Т. 1956а. Выделение фенолов из среднего масла сланцевой смолы. — Тр. Таллинск. политехн. ин-та, серия А, № 73, 133—143, Таллин.

Рогачевский 1931. К вопросу о токсичности пека. Гиг., безопасн. и патол. труда, **9**, 6, 78—80.

Роскин Г. И. 1957. Микроскопическая техника. — ГИЗ «Советская наука». М.

Рязанов В. А. 1954. Санитарная охрана атмосферного воздуха. Медгиз. М.

Сахаров П. П. 1937. Лабораторные животные. М.—Л.

Серебренников В. С. 1957. К вопросу о распространении рака легкого в Свердловске и Свердловской области. Вопр. онкол., 3, 4, 486—490.

Синай А. Я. 1955. Канцерогенные свойства некоторых фракций эстонских сланцевых смол (экспериментальное исследование). — Вопр. онкол., 1, 2, 40—42.

Синельников А. С. 1958. Техника переработки горючих сланцев в СССР. — В кн.: Химия и технология горючих сланцев и продуктов их переработки. Тр. Всесоюз. науч.-исслед. ин-та по переработке сланцев, вып. 6, 5—23, Л.

Соболева Н. Г. 1936. Дальнейшее исследование канцерогенности сланцевых смол (гдовские сланцы). — Вестн. рентгенол. и радиол., 16, 229—236.

Сокрутина З. А. 1955. Вопросы гигиены труда в смолоперегонных цехах коксохимических заводов. — Диссерт. Харьков.

Сухов К. С. 1951. Проблемы современной вирусологии. — В сб. Философские вопросы современной биологии, 335—345, Изд. АН СССР. М.

Сухов К. С. 1959. Общая вирусология. — Изд. «Советская наука». М.

Сысин А. Н., Зильбер Л. А., Рязанов В. А., Шабад Л. М. 1956. Задачи гигиены в области изучения проблемы рака. — XIII Всесоюз. съезд гигиенистов, эпидемиологов, микробиологов и инфекционистов. Тезисы докладов, кн. I, 14—15, М.

Сяритс А. А. 1958. О состоянии здоровья рабочих химических цехов сланцеперерабатывающего комбината «Кохтла-Ярве». — В кн.: Вопр. гиг. труда в сланцевой пром. Эстонской ССР, сб. 3, 75—80, Эстгосиздат. Таллин.

Темкин И. С. 1957. Опухоли мочевого пузыря, вызванные канцерогенными аминоазосоединениями. Медгиз. М.

Терпогосова Е. А. 1952. Нефть и продукты ее переработки. — Изд. Знание. М.

Тимофеевский А. Д. 1954. Современные теории происхождения опухолей. — Архив патологии, 16, 3, 13—23.

Томина Е. И., Чернышева К. Б., Дементьева Е. М. 1954. Спектрофотографический анализ некоторых ароматических углеводородов сланцевой смолы. — В кн.: Химия и технология продуктов переработки сланцев. Тр. Всесоюз. науч.-исслед. ин-та по перераб. сланцев, вып. 2, 145—163, Л.

Томсон Н. М. 1950. Загрязнение атмосферного воздуха продуктами неполного сгорания топлива и их гигиеническое значение. — Гиг. и санит., 2, 8—12.

Томсон Н. М. 1951. К вопросу о профилактике рака. Гиг. и санит., 11, 10—13.

Томсон Н. М. 1953. Об определении смолистых веществ в задымленном воздухе. — Изв. АН ЭССР, 2, 2, 286—288.

Томсон Н. М. 1955. Охрана атмосферного воздуха от промышленных загрязнений. — В кн.: Здравоохранение Советской Эстонии, сб. 4, 277—286, Таллин.

Томсон Н. М. 1956. Гигиеническое значение смолистых веществ как продуктов неполного сгорания. — Вестн. АМН СССР, 1, 37—41.

Томсон Н. М. 1959. Санитарная охрана атмосферного воздуха от загрязнения. Медгиз. Л.

Торсуев Н. А. 1933. Профессиональные заболевания кожи от смазочных материалов. — В кн.: Пути изучения клиники лечения и профилактики профессиональных поражений кожи в Горьковском крае, сб. I, 75—113, Горький.

Тылес И. М. 1934. Поражения кожи от каменноугольной смолы в толевом производстве. — Сов. дерматология, 1, 3, 103—114.

Тягунов Б. 1958. За новый подъем сланцевой индустрии. — «Советская Эстония», № 286 (4681), 8 декабря.

Углов Ф. Г. 1958. Рак легкого. Клиника, диагностика и лечение. Медгиз. Л.

Уск И. А. 1959. Сланцевый битум. Изд. АН ЭССР. Таллин.

Уткин И. А. 1956. Вопросы физиологии клеточного размножения и их отношение к проблемам биологии злокачественного роста. — Вестн. АМН СССР, 4, 22—31.

Файнгольд С. И. 1959. Сланцевые смазочные масла. — Химия и технология топлива и масел, 4, 10, 21—27.

Феофилов Е. Е. 1959. Характеристика товарных продуктов, получаемых из сланцевых смол и применение их в народном хозяйстве страны. — Тезисы докл. VIII науч. сессии по вопр. гиг. труда в сланцевой пром. Ин-та эксперим. и клин. мед. АН ЭССР, стр. 32—34, Кохтла-Ярве, 23—24 апреля 1959 г.

Халдре Э. И., Гаврилов А. Н. 1959. О состоянии онкологической помощи в Эстонской ССР. — Тезисы докладов III Республиканской онкологической конференции Эстонской ССР и II выездной сессии Института онкологии АМН СССР (Тарту, 29—31 мая 1959 г.), 35—36, Тарту.

Хлопин Н. Г. 1947. Гистогенез опухолевых тканей в свете экспериментально-гистологического анализа. — В кн.: Злокачественные опухоли, т. I, ч. I, теорет. гл. VII, 94—108, Медгиз. Л.

Ходоров Д. Е. 1929. Пековый рак. — Врач. дело, 12, 18, 1167—1170.

Ходоров Д. Е., Спектор Р. Б. 1928. К клинике пековых профдерматозов. — Венерол. и дерматол., 9—10, 1132—1137.

Хоцянов Л. К., Лейтес Р. Г., Марцинковский Б. И. 1958. Гигиена труда. Медгиз. М.

Чаклин А. В. 1955. Организационные основы профилактики злокачественных опухолей. — В сб. Профилактика злокачественных опухолей, 160—191, Медгиз. М.

Чаклин А. В. 1957. Организационные мероприятия по профилактике и ранней диагностике рака легкого. — Вопр. онкол. 3, 4, 491—495.

Чаклин А. В., Мцхветадзе В. Л. 1957. Отдаленные результаты лечения некоторых форм злокачественных опухолей по материалам Института онкологии АМН СССР за 1947—1951 гг. Тр. Ин-та онкологии, вып. I, 57—64, Л.

Черников А. М., Бахусов Н. К. 1926. К вопросу о состоянии здоровья рабочих маслоочистных отделений нефтеперегонных заводов г. Баку. — Сборн. раб. науч.-консульт. бюро Азерб. ССР. Нар. ком. труда, вып. I, 55—63, Баку.

Шабад Л. 1928. Les tumeurs primitives du poumon chez les souris badigeonnées au goudron. Comptes Rend. Soc. Biol.. 99, 1497—1499. Ref. Zeitschr. Krebsf. 28, Ref. 116, 1929.

Шабад Л. М. (Schabad) 1929. Studien über primäre Lungengeschwülste bei Mäusen und ihr Verhalten zum Steinkohlenteer, als kanzerogenem Faktor. Ztschr. Krebsf. 30, 1, 24—59.

Шабад Л. М. 1929а. К учению о дегтярном раке (критический очерк). — Врачебн. газета, № 10, 675—680, № 14, 2023—2033.

Шабад Л. М. 1935. О канцерогенных веществах. — Арх. биол. наук, 39, 1, 147—168.

Шабад Л. М. 1936. Первичные опухоли легких у мышей при смазывании кожи некоторыми сланцевыми смолами. — Вестн. рентг. и радиол., 17, 396—405.

Шабад Л. М. 1937. Новые данные о химических веществах, вызывающих опухоли (канцерогенные вещества). — Усп. совр. биол. 6, 1, 68—105.

Шабад Л. М. 1941. Новые данные по экспериментальному изучению рака. Медгиз. М.

Шабад Л. М. 1947. Очерки экспериментальной онкологии. М.

Шабад Л. М. 1956. Об исследованиях лаборатории экспериментальной онкологии по этиологии, патогенезу и профилактике опухолей. — В кн.: 30 лет деят. Ин-та онкологии АМН СССР, 1926—1956, 10—16, Л.

Шабад Л. М. 1957. Актуальные вопросы этиологии и патогенеза рака легких. — Вопр. онкол., 3, 4, 387—393.

Шабад Л. М. 1958. Эндогенные бластомогенные вещества. — В кн.: Руководство по общей онкологии, 175—176, М.

Шабад Л. М. 1959. Канцерогенные вещества и наличие их в окружающей человека среде. — Врачебное дело, 11, 1125—1130.

Шабад Л. М. 1959а. О бластомогенных веществах. — В кн: Злокачественные новообразования. Тр. X сессии общего собрания АМН СССР, 102—109, Медгиз. М.

Шабад Л. М., Дикун П. П. 1959. Загрязнение атмосферного воздуха канцерогенным веществом — 3,4-бензпиреном. Медгиз. Л.

Шамардин Б. М. 1958. О состоянии здоровья рабочих газогенераторного цеха и цеха камерных печей газосланцевого завода г. Сланцы. — Вопр. гиг. труда в сланцевой пром. Эстонской ССР, сб. 3, 81—88, Эстгосиздат. Таллин.

Шанин А. П. 1952. Злокачественные опухоли кожи. — В кн.: Злокачественные опухоли, т. II, гл. I, 5—88, Л.

Шапиро Д. Д. 1933. Продукты перегонки каменноугольного дегтя и профпатология кожи у рабочих коксо-бензольных заводов Донбасса. — Тр. и матер. Украинск. гос. ин-та патол. и гиг. труда, т. 12, в. 1—2, Труд в коксо-бензольной пром., 27—103, Медиздат. Харьков.

Шелоумов В. В., Михелис К. А., Эпштейн С. Л. 1957. Обзор конструктивного развития сланцеперегонных туннельных печей. — В кн.: Вопр. техники и экономики промышленного полукоксования горючих сланцев, 65—90, Гостоптехиздат. Л.

Шелоумов В. В., Николаев Г. А. 1957. Основные технико-экономические показатели эксплуатации сланцеперегонных туннельных печей комбината «Кивиыли». — В кн.: Вопр. техники и экономики промышленного полукоксования горючих сланцев, 91—102, Гостоптехиздат. Л.

Шемякина Т. В. 1958. Об экспериментальном получении опухолей желудка при помощи введения канцерогенного вещества, 4, 2, 150—155.

Шемякина Т. В. 1959. Значение растворителя и метода введения канцерогенного вещества для получения экспериментального рака преджелудка у мышей. — Вопр. онкол., 5, 9, 333—341.

Широкогоров И. И. 1926. Действие нефтяных смол на кожу и вызываемые ими изменения во внутренних органах. — В кн.: Сб. раб. науч.-консульт. бюро. Изд. Науч.-консульт. бюро при Нар. Ком. труда Азербайдж. ССР, вып. 1, 91—101.

Широкогоров И. И. 1929. Теория раздражения в происхождении опухолей и ее обоснование в современной экспериментальной патологии. — Журн. теорет. и практ. медиц., 3, 3—4, 197—207.

Широкогоров И. И. 1931. О вредном действии на организм некоторых продуктов в нефтяной промышленности (опухоли, циррозы печени и др.). Предвар. замечания. — В кн.: Вопр. техн. безопасн. и травмат. в горной пром. СССР, т. 2; кн. 3, I Всесоюз. съезд по безопасн. горн. работ. Тр., т. 2, 410—421, М.—Л.

Широкогоров И. И. 1936. Патогенез экспериментальных опухолей, вызываемых нефтепродуктами, и рак в нефтяной промышленности. — Тр. I Всесоюз. съезда онкологов (1931). Вопр. онкол., 9, 109—119.

Шифрин Г. Я. 1954. К вопросу об организации противораковой борьбы в сланцевом бассейне Эстонской ССР. — Здравоохранение Сов. Эстонии, сб. 1, 190—196, Таллин.

Шкляр Б. М. 1929. Профессиональное заболевание кожи у грузчиков асфальтированных труб. — Гиг. безопасн. и патол. труда, 7, 11, 111—112.

Шубич М. Г. 1958. Новая методика элективного окрашивания тучных клеток. — Бюлл. эксперим. биол. мед., 46, 12, 110.

Эйзен О. Г., Арро И. Х. 1958. О содержании 3,4-бензпирена в некоторых эстонских сланцевых смолах. — Изв. АН ЭССР, сер. техн. и физ.-мат. наук, 7, 3, 220—228.

Эйзен О. Г., Арро И. Х. 1959. О канцерогенных соединениях некоторых смол эстонского сланца. — Вопр. онкол., 5, 2, 160—163.

Эпштейн С. Л., Губергриц М. Я. 1957. Практические заметки о конструкции и работе сланцеперегонных генераторов небольшой производительности. — В кн.: Вопр. техники и экономики промышленного полукоксования горючих сланцев, 231—261, Гостоптехиздат. Л.

Яковлева А. И. 1955. К вопросу о функции тучных клеток соединительной ткани. — Бюлл. эксперим. биол. мед., **40**, 9, 70—72.

Янес Х. Я. 1960. Токсикологическая характеристика смол, полученных различными способами швелевания горючих сланцев. Изв. АН ЭССР, серия биол., **9**, 1, 17—26.

б) Иностранная

Aitken R. 1944. The Prophylaxis of Cutaneous Cancer. Edinb. Med. Journ. 51, 339. Ref. Birmingham, D. J., Campbell, P. C. Occupational and related dermatoses. Wash. Gov. print. off. 1954.

Alati E., Milani U., Capellini G. 1957. Note clinico-statistiche in rapporto alla etiopatogenesi del cancro del polmone. Arch. chirurg. torace **14**, 2, 247—266. Реф. Реферат. журнал, биология, 1958, 10, № 46819.

Alexander J. O'D., Macrosson K. I. 1954. Squamous Epithelioma Probably Due to Tar Ointment in Case with Psoriasis. Brit. Med. Journ. **2**, Nr. 4896, 1089.

Anderwont H. B., Edgcomb J. H. 1956. Responses of Seven Inbred Strains of Mice to Percutaneous Applications of 3-Methylcholanthrene. J. Nat. Canc. Inst. **17**, 4, 481—495.

Arcos M., Arcos J. 1958. A Correlation of Constitution and Carcinogenic Activity Part 1. A Study of the Essential Molecular Parameters. Arzneimittel-Forschung **8**, 8, 486—488.

Ask-Upmark E. 1955. Bronchial Carcinoma in Printing Workers. Dis. of Chest. **27**, 4, 427—435.

Auld S. J. M. 1950. Environmental Cancer and Petroleum. Journ. of the Instit. of Petrol. **36**, Nr. 316. 235—253.

Baader E. W. 1937. Berufskrebs. In Neuere Ergebnisse auf dem Gebiete der Krebskrankheiten, 104—128, Hrsg. v. C. Adam u. Auler, S. Hirzel, Leipzig.

Badger G. M. — Беджер Г. 1954. Химическое строение и канцерогенная активность. В кн. Успехи в изучении рака (перевод), том II, 58—113, М. 1956.

Bauer K. H. 1949. Das Krebsproblem. Springer B-G-H.

Bauer K. H. 1954. Der Bronchialkrebs — ein Produkt inhalierter Karzinogene. Deutsche Med. Wschr. **79**, 16, 615—619.

Bawden F. C., Pirie N. W. — (Боуден Ф., Пири Н.) 1956. Размножение вируса как разновидность синтеза белка. В кн. Природа размножения вирусов, 36—66 (перевод). Изд. ин. лит. М.

Bell H. C. 1948. Oil Shales and Shale Oils. D. van Nostrand Co. New York.

Bell Joseph. 1876. Цит. по A. H. Southam, S. R. Wilson (1922).

Benini Fr. 1956. Malattie profesionali da idrocarburi osservate negli operai di una raffineria di petroli. Medic. del lavoro **47**, 3, 153—160.

Berenblum I. 1954. Carcinogenesis and Tumor Pathogenesis. Adv. in Canc. Res. vol. II, 129—175, New York. Перевод: Усп. в изуч. рака, том II, 9—57, 1956.

Berenblum I., Schoental, R. 1943. Carcinogenic Constituents of Shale Oil. Brit. Journ. Exper. Pathol. **24**. 232—239.

Berenblum I., Schoental R. 1947. Carcinogenic Constituents of Coal-tar. Brit. Journ. Cancer **1**, 2, 157—165.

Berg M. 1925. Der Mühlspinnerkrebs. Ztschr. f. ärztliche Fortbildung **22**, 20, 633—635.

Bierich R. 1922. Über die Beteiligung des Bindegewebes bei der experimentellen Krebsbildung. Virch. Archiv **239**, 1, 1—19.

Bloch B., Dreifuss W. 1921. Über die experimentelle Erzeugung von Carcinomen mit Lymphdrüsen- und Lungenmetastasen durch Teerbestandteile. Schweiz. Med. Wochenschr. **51**, 1033. Ref. Journ. Amer. Med. Ass. **78**, 152, 1922.

Bloch B., Widmer F. E. 1926. Weitere Untersuchungen über die bei

der künstlichen Krebserzeugung wirksamen Teerbestandteile. Arch. Dermat. Syph. 152, 529—543.

Bloom F. 1942. Spontaneous Solitary and Multiple Mast Cell Tumors («Mastocytoma») in Dogs. Arch. Pathol. 33, 661—676.

Bohnenkamp H. 1954. Verhütung, Erkennung und Behandlung der Präcancerose als wichtige Aufgabe der Krebsbekämpfung. Med. Klinik, 49, 21, 837—840.

Bonne C. 1925. Klossiella muris, parasite général des souris badigeonnées au goudron. Comptes Rend. Soc. Biol. 92, 1190—1192.

Bonser G. M., Orr J. W. 1939. The Morphology of 160 Tumours Induced by Carcinogenic Hydrocarbons in the Subcutaneous Tissue of Mice. Journ. Path. Bact. 49, 171—183.

Borst M. 1902. Die Lehre von den Geschwülsten. Verl. J. F. Bergmann Wiesbaden.

Boutwell R. K., Bosch D. K. 1958. The Carcinogenicity of Creosote Oil. Its Role in the Induction of Skin Tumors in Mice. Cancer Res. 18, 10, 1171—1175.

Boutwell R. K., Bosch D. K. 1959. The Tumor-promoting Action of Phenol and Related Compounds for Mouse Skin. Cancer Research 19, 4, 413—424.

Boyd W. 1957. The Spontaneous Regression of Cancer. In Canadian Cancer Conference vol. 2. 354—360. Acad. Press. New York.

Boyland E. 1957. Определение канцерогенной активности. Соврем. пробл. онкологии, 9, 5 (80), 49—58.

Braukmann F. 1953. Carcinogene Stoffe in Bitumen und Russ (Sammelreferat). Erdöl u. Kohle 6, 12, 804—806.

Brenner 1930. Über den Teerkrebs in Baden. Ztschr. Krebsf. 31, 479—489.

Brockbank E. M. 1941. Mule Spinners' Cancer. Epithelioma of the Skin in Cotton Spinners. Lewis, London.

Brown J. R., Thornton J. L. 1957. Percivall Pott (1714—1788) and Chimney Sweepers' Cancer of the Scrotum. Brit. Journ. Industr. Med. 14, 1, 68—70.

Burnet F. M. 1955. Principles of Animal Virology. Acad. Press. New York.

Burnet (F). M. 1957. Cancer — a Biological Approach. Brit. Med. Journ. 1, Nr. 5022, 779—786; Nr. 5023, 841—847.

Butenandt A., Dannenberg H. 1956. Die Biochemie der Geschwülste. In Handb. d. allgem. Pathologie VI Band, III Teil. Geschwülste 105—241, B. G. H.

Buu-Hoï N. P. 1958. Presence of 3,4,8,9-Dibenzpyrene in Coal-Tar. Nature 182, 4643, 1158—1159.

Büchner F. 1956. Allgemeine Pathologie. Urban u. Schwarzenberg. München—Berlin.

Cabot S., Shear N., Shear M. J. 1940. Studies in Carcinogenesis XI. Development of Skin Tumors in Mice Painted with 3:4-Benzpyrene and Creosote Oil Fractions. Am. Journ. Path. 16, 301—312. Ref. Amer. Journ. Cancer 1940, 40, 1, 133.

Cahnmann H. J. 1955. Detection and Quantitative Determination of Benzo(a)pyrene in American Shale Oil. Analytic. Chemistry 27, 8, 1235—1240.

Chaumont A. 1955. Nouvelles observations de cancer de brai. Arch. malad. profess. 16, 1, 87—89.

Clay H. H,. Williams R. 1957. The Public Health Inspector's Handbook. 9th Ed. H. K. Lewis a. Co London.

Clemmesen J., Nielsen A. 1955. The Geographical and Racial Distribution of Cancer of the Lung. Schweiz. Zeitschr. allg. Path. Bact. 18, 4, 803—819. Реф. Реферат. журнал, биология, 1957, 10, № 43457.

Cloudman A. M. 1956. Spontaneous Neoplasms in Mice. In Biology of the Laboratory Mouse, Chapter 4, 168—233, Ed. by G. D. Snell, Dover. New York.

Combes Fr. C. 1954. Coal Tar and Cutaneous Carcinogenesis in Industry. Ch. C. Thomas, Springfield.

Cook J. W., Carruthers W., Woodhouse D. L. 1958. Carcinogenicity of Mineral Oil Fractions. Brit. Med. Bull. **14**, 2, 132—135.

Cook J. W., Percy N. 1945. The Isolation of 1,12-Benzoperylene From Coal-Tar Pitch. Journ. Chem. Industry **64**, 27—28. Ref. Chem. Abstr. 1945, **39**, 11, 2393.

Cooper N. 1956. Early Cytologic Changes Produced by Carcinogens. Bull. N. Y. Acad. Med. **32**, 1, 79—80. Реф. Реферат. журнал, биология, 1957, 10, № 43470.

Cottini G. B., Mazzone G. B. 1939. The Effects of 3,4-Benzpyrene on Human Skin. Amer. J. Cancer, **37**, 2, 186—195.

Cowdry E. (Каудри Е.) 1955. Раковые клетки. (Перевод с англ.) 1958, М.

Crabtree H. G. 1940. Influence of Solvent on the Rate of Induction of Epithelial Skin Tumours in Mice. Journ. Pathol. Bacter. **51**, 2, 299—302.

Cramer W., Simpson W. L. 1944. Mast Cells in Experimental Skin Carcinogenesis. Cancer Research **4**, 10, 601—616.

Cruickshank C. N. D., Gourevitch A. 1952. Skin Cancer of the Hand and Forearm. Brit. Journ. Industr. Med., **9**, 1, 74—79.

Cruickshank C. N. D., Squire J. R. 1950. Skin Cancer in the Engineering Industry from the Use of Mineral Oil. Brit. Journ. Industr. Med., **7**, 1, 1—11.

Day E. 1958. Periodic Examinations for the Early Diagnosis of Cancer. Arch. Industr. Health **18**, 4, 275—277.

Deelmann H. T. 1921. Über experimentelle maligne Geschwülste durch Teereinwirkung bei Mäusen. Ztschr. Krebsf. **18**, 261. Ref. Centralbl. Allg. Pathol. **33**, 78, 1922/23.

Deringer M. K., Dunn Th. B. 1947. Mast-Cell Neoplasia in Mice. Journ. Nat. Cancer Inst. 7, 289—298.

Dickens F. 1947. The Influence of the Solvent on the Carcinogenic Response. Brit. Med. Bull. **4**, 348—354.

Dingle J. H. 1956. Infectious Diseases of Mice. In Biology of the Laboratory Mouse Ed. G. D. Snell. Ch. 12. 380—474. Dover Publ. Inc. New York.

Dmochowski L. (Дмоховский Л.) 1953. Роль фактора молока в возникновении опухолей молочных желез у мышей. В кн.: Успехи в изучении рака, том I, 193—269 (перевод). М. 1955.

Doerr R. 1944. Die Natur der Virusarten. Im Handb. d. Virusforschung I Ergänzungsband 1—87, Springer, Wien.

Doll R. (Долл Р.) 1955. Этиология рака легких. — В кн.: Успехи в изучении рака, том III, 11—66 (перевод), М. 1957.

Domagk G. 1953. Der gegenwärtige Stand der experimentellen Krebsforschung. Mitt. d. Dtsch. Pharm. Ges. 23 Jhrg. Heft 5, 68—70 in Arch. Pharmazie **286**, 5.

Domagk G. 1956. Die experimentelle Geschwulstforschung. Im Handb. d. allgem. Pathol. B. VI, 3. Teil, 242—367, Springer B-G-H.

Domogalina E. 1954. Czynność biologiczna polskich olejów przemysłowych. I Olej antracenowy. Acta polon. pharm., **11**, 3, 161—167. Реф. Реферат. журнал, биология, 1955, 9, № 22562.

Dreifuss W., Bloch Br. 1922. Über die künstliche Erzeugung von metastasierenden Mäusekarzinomen durch Bestandteile des Teerpeches. Arch. Dermatol. Syph. **140**, 1, 6—63.

Druckrey H. 1954. Ätiologie und Prophylaxe des Krebses. Strahlenther. **93**, 2, 165—180.

Druckrey H. 1954a. Ätiologische Forschung als Grundlage einer Prophylaxe des Krebses. Oncologia **7**, 2, 155—177. Реф. Реферат. журнал, биология, 1955, 13, 239, № 33359.

Dunn Th. B. 1954. Normal and Pathologic Anatomy of the Reticular Tissue in Laboratory Mice, with a Classification and Discussion of Neoplasms. Journ. Nat. Cans. Inst. **14**, 6, 1281—1433.

Dunn Th. B., Potter M. 1957. A Transplantable Mast-Cell Neoplasm in the Mouse. Journ. Nat. Cancer Inst. 18, 4, 587—595.

Döderlein G. 1926. Der Teerkrebs der weissen Maus. Ztschr. Krebsf. 23, 241—339.

Eckardt R. E. 1957. Carcinogenicity of Petroleum Products; with Particular Reference to the Automotive Industry. Industr. Med. and Surgery, 26, 8, 396—398.

Eichhoff H. J., Titschack G. 1958. Nachweis und Bestimmung von aromatischen, polycyklischen Kohlenwasserstoffen in Paraffin. Arzneimittel-Forschung 8, 7, 376—379.

Espinós G. D., Espinós P. D. 1956. Concideraciones sobre unos casos de papiloma — epitelioma de escroto. Med. y. Seguridad del Trabajo 4, 14, 48—55. Ref. Bull. Hyg. 1956, 31, 9, 927.

Falk H. L., Steiner P. E. 1952. The Identification of Aromatic Polycyclic Hydrocarbons in Carbon Blacks. Cancer Res. 12, 1, 30—39.

Falk H. L., Steiner P. E. 1952a. The Adsorption of 3,4-Benzpyrene and Pyrene by Carbon Blacks. Cancer Res. 12, 1, 40—43.

Fibiger J., Bang F. 1921. Experimental Tar Cancer. Hospitalstidende. 64, 51. Ref. Journ. Amer. Med. Ass. 1922, 78, 696.

Firket J. 1958. The Problem of Cancer of the Lung in the Industrial Area of Liége During Recent Years. Proc. Roy. Soc. Med. 51, 5, 347—352. Реф. Реферат. журнал, биология, 1959, 10, № 46604.

Firket J., Malter A. 1940. Considérations biologiques sur le cancer du brai. Bull. Assoc. franç. Étude Cancer 29, 24—35, Ref. Berichte ges. Phys. exp. Pharm. 1941, 125, 7/8, 352—353.

Fischer H. G. M., Priestley W., Eby L. T., Wanless G. G., Rehner J., Linden N. J. 1951. Properties of High-Boiling Petroleum Products. Arch. Industr. Hyg. Occ. Med. 4, 4, 315—324.

Fischer W. 1956. Die Ätiologie der Geschwülste. Im Handb. d. allgem. Pathol. B VI, 3 Teil, 368—442. Springer B-G-H.

Fischer W. 1957. Die Ergebnisse der experimentellen Geschwulstforschung für den Krebs beim Menschen. Zentralbl. Chirurgie. 82, 18, 747—748.

Fischer W., Kühl I. 1958. Geschwülste der Laboratoriumsnagetiere. Beiträge zur Krebsforschung B. 6. Steinkopff. Dresden-Leipzig.

Fisher R. E. W. 1953. Occupational Skin Cancer in a Group of Tar Workers. Arch. Industr. Hyg. Occ. Med., 7, 1, 12—18.

Foot N. (Фут Н.) 1948. Распознавание опухолей (перевод с английского). М. 1951.

Fromme A. 1953. Das Mesenchym und die Mesenchymtheorie des Karzinoms. Th. Steinkopff. Dresden.

Furth J., Hagen P., Hirsch E. 1957. Transplantable Mastocytoma in the Mouse Containing Histamine, Heparin, 5-Hydroxytryptamine. Proc. Soc. Exptl. Biol. a. Med. 95, 4, 824—828. Реф. Реферат. журнал, биология, 1958, 16, № 75415.

Gaetani G. de. 1957. L'hypothalamus dans les neoplasies malignes et les leucémies. Considérations anatomo-pathologiques et pathogéniques. Presse méd. 65, 92, 2081, 2083—2085. Реф. Реферат. журнал, биология, 1959, 17, 396, № 77564.

Gaetani G. de. 1958. Istochemioprofilassi ed istochemioterapia dei tumori maligni. Arch. ital. patol. e clin. tumori. 2, 5—6, 425—437. Реф. Реферат. медиц. журнал. раздел II, I, 103, 1959.

Gardner W. U. 1953. (Гарднер В.) Роль половых гормонов в процессе возникновения экспериментальных опухолей. В кн.: Успехи в изучении рака, том I, 122—192 (перевод), М. 1955.

Gardner W. U. 1957. Hormones and Carcinogenesis. Canad. Cancer Conference vol. 2, 207—241. Acad. Press. New York.

Gierer A. 1958. Grösse und Struktur der Ribosenucleinsäure des Tabakmosaikvirus. Ztschr. f. Naturforsch. 13b, 8, 477—484.

Gilman J. P. W., Vesselinovitch S. D. 1955. Cutting Oils and

Squamous-Cell Carcinoma. Part II An Experimental Study of the Carcinogenicity of Two Types of Cutting Oils. Brit. Journ. Industr. Med. **12**, 3, 244—248.

Gilman J. P. W., Vesselinovitsch S. D. 1956. An Evaluation of the Relative Carcinogenicity of Two Types of Cutting Oils. Arch. Industr. Health **14**, 4, 341—345.

Glücksmann A. 1945. The Histogenesis of Benzpyrene-Induced Epidermal Tumors in the Mouse. Cancer Research **5**, 385—400.

Gottschalk R. G. 1942. Tumor Production in Mice by Benzpyrene. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. **50**, 369—373. Цит. по Wynder, Fritz, Furth. 1957.

Graf E. G. 1955. Kurzes Lehr- und Handbuch der Technologie der Brennstoffe. 4 Aufl. Fr. Deuticke Verl. Wien.

Graffi A. 1954. Untersuchungen über den Mechanismus der Cancerogenese und die Wirkungsweise cancerogener Reize. Im Probleme der Krebsforschung und Krebsbekämpfung. Abh. d. Deutschen Akad. d. Wiss. Klasse f. Med. Wiss. Nr. 1 Jhrg. 1953, 1—27. Berlin.

Graffi A. 1956. Experimentelle Untersuchungen über die Entstehungsweise bösartiger Geschwülste. In Deutsche Akad. d. Wissensch. zu Berlin 1946—1956, 249—272. Akad.-Verl. Berlin.

Graffi A., Bielka H. 1959. Probleme der experimentellen Krebsforschung. Probleme der Biologie. Band 6. Leipzig.

Graham E. A. 1954. On the Aetiology of Bronchogenic Carcinoma. Lancet **1**, 26, 1305—1308. Реф. Совр. пробл. онкол. 1955, 6 (69), 32.

Greenstein J. P. 1947. Biochemistry of Cancer. Перевод. Гринштейн Дж. Биохимия рака. 1951. Издат. иностр. лит., М.

Greither A., Tritsch H. 1957. Die Geschwülste der Haut. G. Thieme. Stuttgart.

Gross L. 1958. The Aetiology of Cancer and Allied Diseases; Development of a Concept Based on Recent Experiments Dealing with a Cell-Free Transmission of Mouse Leukaemia. Brit. Med. Journ. 5087, 1—5.

Gross L. 1958a. Viral Etiology of «Spontaneous» Mouse Leukemia: A Review. Cancer Research **18**, 4, 371—381.

Guldberg G. 1927. Changes in the Skin and Organs in White Mice After Painting with Tar. Acta pathol. microb Scand. **4**, 276—284.

Guthrie B., Klosky S. 1951. The Oil Shale Industries of Europe. US Dep. Inter., Bureau of Mines, Rep. Investig. 4776. Ref. Erdöl u Kohle, 1953, **6**, 5, 280.

Haddow A. 1957. New Facts and Concepts: A General Survey. In Canadian Cancer Conference vol. 2, 361—374, Acad. Press. New York.

Hamer D. 1954. Cancer in the Chemical Industry. The Chemic. Age **71**, 1843, 991—993.

Hammond E. C. 1958. Lung Cancer Death Rates in England and Wales Compared with Those in the USA. Brit. Med. Journ. **2**, 5097, 649—654.

Hamperl H. 1956. Die Morphologie der Tumoren Im: Handb. d. allgem. Pathol. B. VI, 3, Teil 18—106, Springer B-G-H.

Harris R. J. C. (Гаррис Р.) 1953. Свойства агента саркомы Роуса № 1. В кн.: Успехи в изучении рака, том I, 270—313 (перевод), М., 1955.

Hartwell J. L. 1951. Survey of Compounds Which Have Been Tested for Carcinogenic Activity. 2nd Ed. U. S. Publ. Health Serv. Publ. Nr. 149, Washington.

Head K. W. 1958. Cutaneous Mast-cell Tumours in the Dog, Cat and Ox. Brit. Journ. Dermatol. **70**, 11, 389—408.

Heller I. 1930. Occupational Cancers. Journ. Industr. Hyg., **12**, 5, 169—197.

Henry S. A. 1946. Cancer of the Scrotum in Relation to Occupation Oxford Univ. Press. London.

Henry S. A. 1947. Industrial Skin Cancer with Special Reference to Pitch and Tar Cancer (Symposium). Brit. Journ. Radiol., **20**, 149—157.

Henry S. A. 1947a. Occupational Cutaneous Cancer, Attributable to Certain Chemicals in Industry. Brit. Med. Bull. **4**, 5—6, 976, 389—404.

Henry S. A. 1950. Cutaneous Cancer in Relation to Occupation. Ann Roy, Coll. Surg., 7, 5, 425—454. Цит. по Hueper 1954. Arch. Pathol. 58, 4, 360—399, 5, 475—523, 6, 645—682.

Henry S. A. 1955. Control and Prevention of Occupational Cancer in Great Britain. Irish J. med. Sci., 6-th ser. 55, 291—298.

L'Heritier Ph. 1958. The Hereditary Virus of Drosophila. In Advances in Virus Research. Vol. V, 195—245. New York.

Hermann H. 1955. Über die kanzerogene Wirkung unterschiedlich substituirter 1,2-Benzanthrazene auf die Haut der weissen Maus. Dermatol. Wschr. 131, 17, 409—414.

Heston W. E. 1956. Parasites. In Biology of the Laboratory Mouse. Ed. G. D. Snell Ch. 11. 349—379. Dover Publ. Inc. New York.

Hieger I. 1929. The Influence of Dilution on the Carcinogenic Effect of Tar. Journ. Pathol. 32, 419—423. Ref. Zeitschr. Krebsf. 30, Ref. 86, 1930.

Hieger I. 1947. Chemical Aspects on Industrial Skin Cancer Caused by Pitch and Tar (Industrial Skin Cancer with Special Reference to Pitch and Tar Cancer — Symposium). Brit. Journ. Radiol. 20, 145—148.

Hieger I., Woodhouse D. L. 1952. The Value of the Rabbit for Carcinogenicity Tests on Petroleum Fractions. Brit. Journ. Cancer 6, 293—299.

Hill T. W., Stanger D. W., Pizzo A., Riegel B., Wartmann W. B. 1952. Inhibition of Skin Carcinogenesis in Mice by Mixtures of Strong Carcinogens. Cancer Research 12, 4, 270—271.

Holt J. P., Hendricks N. V., Eckardt R. E., Stanton C. L., Page R. C. 1951. A Cancer-Control Program for High-Boiling Catalytically Cracked Oils. Arch. Industr. Hyg. Occ. Med. 4, 4, 325—334.

Horn H. A., Stewart H. L. 1952. A Review of Some Spontaneous Tumors in Noninbred Mice. Journ. Nat. Cancer Inst. 13, 3, 591—603.

Horton A. W., Denman D. T., Trosset R. P. 1957. Carcinogenesis of the Skin. II. The Accelerating Properties of Aliphatic and Related Hydrocarbons. Cancer Research 17, 8, 758—766.

Hueper W. C. 1942. Occupational Tumors and Allied Diseases, Ch. C. Thomas. Springfield, Baltimore.

Hueper W. C. 1948. Environmental and Occupational Cancer. Publ. Health Rep. Suppl. 209, Wash. Gov. print Office.

Hueper W. C. 1952. Occupational Cancer Hazards in American Industries. Arch. Industr. Hyg. Occ. Med. 5, 3, 204—208.

Hueper W. C. 1953. Experimental Studies on Cancerogenesis of Synthetic Liquid Fuels and Petroleum Substitutes. Arch. Industr. Hyg. Occ Med. 8, 4, 307—327.

Hueper W. C. 1954. Recent Developments in Environmental Cancer. Arch. Pathol. 58, 4, 360—399, 5, 475—523, 6, 645—682.

Hueper W. C. 1955. A Quest Into the Environmental Causes of Cancer of the Lung. Publ. Health monogr. nr. 36.

Hueper W. C. 1957. Role of Occupational and Environmental Air Pollutants in Production of Respiratory Cancer. Arch. Pathol. 63, 5, 427—450.

Hueper W. C. 1957 a. Environmental Factors in the Production of Human Cancer. In Cancer, ed. by R. W. Raven. Vol. 1, part I, Research into Causation, Chapt. 11, 404—496, Butterworth, London.

Hueper W. C. 1957b. Newer Developments in Occupational and Environmental Cancer. Arch. Intern. Med. 100, 3, 487—503.

Hueper W. C., Cahnmann H. J. 1958. Carcinogenic Bioassay of Benzo(a)pyrene-Free Fractions of American Shale Oil. Arch. Pathol. 65, 6, 608—614.

Hunter D. 1957. The Diseases of Occupation 2nd Ed. The English Univ. Press, London.

Ingalls T. H. 1950. Incidence of Cancer in the Carbon Black Industry. Arch. Industr. Hyg. Occup. Med. 1, 662—676.

Jaffé R. 1931. Anatomie und Pathologie der Spontanerkrankungen der kleinen Laboratoriumstiere. Springer. Berlin.

Jenkins W. D. 1948. Dermatoses Among Gas and Tar Workers. Wright Ed. Bristol.

Keller K. (Келлер К.) 1930. Руководство к исследованию продуктов коксования каменных углей (перевод с нем.), Л.

Kennaway E. L. 1924. Cancer-producing Factor in Coal Tar. Brit. Med. Journ. **1**, 564—567.

Kennaway E. L. 1925. Experiments on Cancer-producing Substances. Brit. Med. Journ. **2**, 3366, 1—4.

Kennaway E. L. 1925a. The Anatomical Distribution of the Occupational Cancers. Journ. Industr. Hyg. 7, 69. Цит. по Hueper, 1942.

Kennaway E. 1955. The Identification of a Carcinogenic Compound in Coal-Tar. Brit. Med. Journ. **2**, 4942, 749—752.

Kennaway E. 1955a. Some Problems in the Study of Cancer in Man. Brit. Med. Journ. **1**, 4922, 1107—1110.

Kennaway E. 1957. Some Questions on Cancer of the Lung, Larynx and Urinary Tract. Brit. Med. Journ. **1**, 5014, 299—306.

Kennaway E. L. 1957a. The Carcinogenic Effect of Cholesterol. In Cancer, ed. R. W. Raven vol. 1, part 1. Research into Causation Ch. 3, 24—31. London.

Kit S., Griffin A. C. 1958. Cellular Metabolism and Cancer. Cancer Research **18**, 6, 621—656.

Klar E. 1938. Über die Entstehung eines Epithelioms beim Menschen nach experimentellen Arbeiten mit Benzpyren. Klin. Wochenschr. **17**, 37, 1279—1280.

Koelsh Fr. 1926. Neubildung und Beruf. Handb. d. Sozial. Hygiene II B. Gewerbehygiene u. Gewerbekrankheiten, 459—467, Berlin.

Koenig W. 1955. Über die Bedeutung von Mastzellen im Benzpyren-Tumor von Ratten. Ztschr. f. d. ges. experim. Medizin **126**, 64—72.

Kotin P. 1956. The Role of Atmospheric Pollution in the Pathogenesis of Pulmonary Cancer. A Review. Cancer Research **16**, 5, 375—393.

Kotin P. 1958. Experimentally Weak Carcinogens: Guest Editorial. Cancer Research **18**, 1, 1—3.

Kotin P., Falk H., Mader P., Thomas M. 1954. Aromatic Hydrocarbons: I Presence in the Los-Angelos Atmosphere and the Carcinogenicity of Atmospheric Extracts. Arch. Industr. Hyg. Occ. Med. **9**, 2, 153—163.

Kotin P., Falk H. L., Thomas M. I. 1956. Production of Skin Tumors in Mice with Oxidation Products of Aliphatic Hydrocarbons. Cancer **9**, 5, 905—909.

Kreyberg L. 1954. The Occurrence of Lung Cancer in Norway. Brit. Journ. Cancer **8**, 2, 209—214. Реф. Реферат. журнал, биология, 1955, 18, 303, № 49285.

Kupka E., Breslow L. 1957. The Crossing of the Curves: Tuberculosis and Lung Cancer. Diseases Chest **31**, 1, 23—34. Реф. Реферат. журнал, биология, 1958, 18, № 84858.

Körbler J., Frank P. 1957. Zur Aetiologie der Sarkome. Arch Geschwulstforsch. **10**, 2, 168—178.

Lacassagne A., Buu-Hoï N. P., Daudel R., Zajdela F. (Лакассань А., Быу-Хой Н., Додель Р., Зайдела Ф.) 1956. Связь между канцерогенной активностью и физическими и химическими свойствами ангулярных бензакридинов. В кн.: Успехи в изучении рака (перевод), том IV, 350—406, М. 1958.

Lacassagne A., Rudali G., Buu-Hoï N. P. 1945. Analyse du pouvoir cancérigène de différentes fractions d'une huille anthracénique. Comptes Rend. Soc. Biol. **139**, 941—942.

Lacassagne A., Zajdela Fr., Buu-Hoï N. P., Chalvet H. 1957. Sur l'activité cancérogène du 3,4,9,10-dibenzopyrène et de quelques-uns de ses dérivés. Compt. Rend. Acad. Sci. **244**, 3, 273—274. Реф. Реф. ж. биол., 1957, 24, № 102714.

Law L. W. (Лоу Л.) 1954. Генетические исследования в экспериментальной онкологии. В кн.: Успехи в изучении рака, том II, 216—293 (перевод), М., 1956.

Leitch A. 1922. Paraffin Cancer and Its Experimental Production. Brit. Med. Journ. 2, 1104—1105.

Leitch A. 1923. The Experimental Inquiry into the Causes of Cancer. Brit. Med. Journ. 2, 1—7.

Leitch A. 1924. Mule Spinners' Cancer and Mineral Oils. Brit. Med. Journ. 2, 941—943.

Lenson N. 1956. Multiple Cutaneous Carcinoma After Creosote Exposure. New. Engl. J. Med. 254, 11, 520—522.

Leonardo R. A. 1938. Shale Oil Cancer. N. Y. State Journ. Med. 38, 16, 1134.

Lever W. F. (Левер У. Ф.) 1958. Гистопатология кожи. (Перевод с английского), М.

Liebe G. 1892. Über den Theer- oder Paraffinkrebs. Schmidt's Jahrb. Ges. Med. 236, 65—76.

Lijinsky W., Saffiotti U., Shubik Ph. 1957. A Study of the Chemical Constitution and Carcinogenic Action of Creosote Oil. J. Nat. Canc. Inst. 18, 5, 687—692.

Lipschütz B. 1923. Untersuchungen über die Entstehung des experimentellen Teercarcinoms der Maus. Zeitschr. Krebsforsch. 21, 1, 50—97.

Lwoff A. — Львов А. 1956. Природа размножения фага. В кн.: Природа размножения вирусов, 187—216 (перевод). Изд. ин. лит., М.

Magnus H. A. 1939. The Experimental Production of Malignant Papillomata of the Lung in Mice with 1,2,5,6-Dibenzanthracene. Journ. Path. Bacter. 49, 1, 21—31.

Maisin J. 1923. Cancer et infection rénale a coccidies chez la souris. Comptes Rend. Soc. Biol. 88, 1219—1221.

Mallison H. 1957. Beiträge zur Kenntnis der Steinkohlenteere und Peche. Erdöl u. Kohle 10, 11, 739—740.

Manouvriez A. 1876. Maladies et hygiène des ouvriers travaillant a la fabrication des agglomérés de houille et de brai. Ann. d'hyg. publ. et de méd. lég., 45, 2-e ser., 459—482.

Mastromatteo E. 1955. Cutting Oils and Squamous-Cell Carcinoma. Part I: Incidence in a Plant with a Report of Six Cases. Brit. Journ. Industr. Med. 12, 3, 240—243.

Mc Laren A., Michie D. 1954. Are Inbred Strains Suitable for Bio-Assays? Nature 173, 4406, 686—687.

Miescher G., Almasy F., Zehender F. 1942. Besteht ein Zusammenhang zwischen dem Benzpyrengehalt und der carcinogenen Wirkung des Teers? Schweiz. med. Wochenschr. 72, 1002—1007. Ref. Berichte ges. Phys. exper. Pharm. 1942, 128, 3/4, 150.

Miescher G., Schwarz F. 1942. Wirkt der Russ von Ölfeuerungen carcinogen? Schweiz. med. Wochenschr. 72, 1081—1082. Ref. Berichte ges. Phys. exp. Pharm. 1943, 133, 4, 252.

Miller J. A., Miller E. C. (Миллер Дж., Миллер Э.) 1953. Канцерогенные аминоазосоединения. В кн.: Успехи в изучении рака, том I, 7—71 (перевод), М., 1955.

Ministry of Labour and National Service. 1945. Interim Report of the Joint Advisory Committee of the Cotton Industry. Mule Spinners' Cancer and Automatic Wiping-Down Motions. London. Ref.: Bull. Hyg., 1945, 20, 11, 679.

Idem 1949. Annual Report of the Chief Inspector of Factories for the Year 1948, London. Ref. Bull. Hyg., 1950, 25, 6, 597—598.

Idem 1952. Annual Report of the Chief Inspector of Factories for the Year 1950, London. Ref. Bull. Hyg., 1952, 27, 12, 1118.

Idem 1952a. Mule Spinners' Cancer. Second Interim Report of the Joint Advisory Committee of the Cotton Industry, London. Ref. Bull. Hyg. 1953, 28, 1, 38—39.

Idem 1953. Annual Report of the Chief Inspector of Factories for the Year 1951. London. Ref.: Bull. Hyg., 1954, **29**, 4, 374.

Idem 1953a. Factories Acts 1937 and 1948. The Mule Spinning (Health) Special Regulations, London. Ref. Bull. Hyg., 1954, **29**, 9, 967.

Idem 1954. Annual Report of the Chief Inspector of Factories for the Year 1952, London. Ref. Bull. Hyg., 1955, **30**, 4, 317—318.

Idem 1954a. Annual Report of the Chief Inspector of Factories for the Year 1953, London. Ref. Bull. Hyg., 1955, **30**, 9, 769—770.

Idem 1955. Annual Report of the Chief Inspector of Factories for the Year 1954, London. Ref. Bull. Hyg., 1956, **31**, 5, 537—538.

Idem 1956. Annual Report of the Chief Inspector of Factories for the Year 1955, London. Ref. Bull., 1957. **32**, 5, 452—454.

Idem 1958. Annual Report of the Chief Inspector of Factories for the Year 1957, London. Ref. Bull. Hyg., 1959, **34**, 2, 132.

Idem 1958a. Annual Report of the Chief Inspector of Factories on Industrial Health for the Year 1957. London. Ref. Bull. Hug., 1959, **34**, 8, 772.

Morley J. 1911. The Lymphatics of the Scrotum in Relation to the Radical Operation for Scrotal Epithelioma. Lancet **2**, 1545—1547.

Murphy J. B., Sturm E. 1925. Primary Lung Tumors in Mice Following the Cutaneous Application of Coal Tar. Journ. Exper. Med. **42**, 693—700.

Nelson H. M. 1955. Progress is Being Made in Cancer Control. Philippine Med. World **16**, 10, 675—685. Реф. Реферат. журнал, биология, 1957, 10, № 43456.

Nicolau St. Gh., Maisler A. 1953. Probleme privind dermatozele profesionale în industriile miniere petrolifere şi chimice din R. P. R. Buletin Stiintific. Sect. de stiinte medicale **5**, 4, 657—667.

Nicolle P. 1957. La problème du bactériophage examiné à la lumière des acquisitions récentes. Rev. pathol. gén. et physiol. clin. **57**, Nr. 692, 1501—1516. Реф. Реферат. журнал, биология, 1958, 13, № 57319.

Nothdurft H. 1948. Zur Theorie der primären Geschwulstursachen. Zeitschr. Krebsforsch. **56**, 2, 176—204.

Oberling C., Guérin M. (Оберлен Ш., Герен М.) 1954. Роль вирусов в возникновении опухолей. В кн.: Успехи в изучении рака, том. II, 294—373 перевод), М. 1956.

Ochsner A. 1955. The Relationship of Smoking and Cancer of the Lung. Amer. Surgeon **21**, 6, 517—532.

O'Donovan W. J. 1929. Cancer of the Skin due to Occupation. Tar Carcinoma. Arch. Dermatol. **19**, 595—606. Ref. Zeitschr. Krebsf. 1930, **30**, Ref. 12.

Orkin M., Schwartzman R. M. 1959. A Comparative Study of Canine and Human Dermatology. II Cutaneous Tumors — The Mast Cell and Canine Mastocytoma. Journ. Investig. Dermatol. **32**, 3, 451—466.

Orr J. W. 1938. The Changes Antecedent to Tumour Formation During the Treatment of Mouse Skin with Carcinogenic Hydrocarbons. Journ. Path. Bacter. **46**, 495—515.

Orr J. W. 1955. The Early Effects of 9:10-Dimethyl-1:2-Benzanthracene on Mouse Skin, and Their Significance in Relation to the Mechanism of Chemical Carcinogenesis. Brit. Journ. Cancer **9**, 4, 623—630.

Parmentier R. 1953. Effetti biologici dei fenoli sulla cariocinesi. Riforma med. **67**, 34, 955. Реф. Реферат журнал, биология, 1954, 6, № 9565.

Passey R. D. 1922. Experimental Soot Cancer. Brit. Med. Journ. **2**, 1112—1113.

Pearse A. G. E. 1954. Histochemistry Theoretical and Applied. J. a. A. Churchill Ltd. London.

Peller S. 1952. Cancer in Man, New York.

Poel W. E., Kammer A. G. 1957. Experimental Carcinogenicity of Coal-Tar Fractions: The Carcinogenicity of Creosote Oils. Journ. Nat. Canc. Inst. **18**, 1, 41—56.

Poel W. E., Stanton D., Peters E., Wade H. O. 1958. Comparative Susceptibilities of Seven Inbred Strains of Mice to Quantified Applications of

3,4-Benzpyrene. Proceed. of the Americ. Assoc. for Cancer Research 19-th Ann. Meeting 2, 4, 335.

Pullinger B. D 1940. The First Effect on Mouse Skin of Some Polycyclic Hydrocarbons. Journ. Path. Bacter. 50, 463—471.

Pullman A., Pullman B. (Пульман А., Пульман Б.) 1955. Электронная структура и канцерогенная активность молекул ароматических веществ. В кн.: Успехи в изучении рака (перевод), том III, 305—362, М., 1957.

Reding R. 1957. La pollution de l'atmosphère dans les grandes villes et les cités industrielles. Rev. pathol. gén physiol. clin. 57; 693, 1807—1823 Реф. Реферат. журнал, биология, 1958, 19, № 85317.

Reissig G. 1956. Charakteristische Zahlen zur Beurteilung von Versuchsergebnissen der biologischen Krebsforschung. Arch. Geschwulstforsch. 9, 3/4, 213—224.

Rhoads K. (Родс К.) 1952. Введение. — В кн.: Роль вирусов в возникновении опухолей. 19—20, Изд. Ин. лит. М., 1953.

Rigdon R. H. 1957. Consideration of the Relationship of Smoking to Lung Cancer: With a Review of the Literature. South Med. Journ. 50, 4, 524—532. Реф. Реферат. журнал, биология, 1958, 17, 448, № 80288.

Roe F. J. C., Bosch D., Boutwell R. K. 1958. The Carcinogenicity of Creosote Oil: The Induction of Lung Tumors in Mice. Cancer Research, 18, 10, 1176—1178.

Romeis B. 1948. — Mikroskopische Technik. Перевод. Изд. Иностр. Лит. 1953. М.

Rook A. J., Gresham G. A., Davis R. A. 1956. Squamous Epithelioma Possibly Induced by the Therapeutic Application of Tar. Brit. Journ. Cancer 10, 1, 17—23.

Ross Ph. 1947. Industrial Skin Cancer with Special Reference to Pitch and Tar Cancer. Brit. Journ. Radiol. 20, 157—158.

Ross Ph. 1948. Occupational Skin Lesions due to Pitch and Tar. Brit Med. Journ., 1, 4572, 369—374.

Rous P., Friedewald W. F. 1944. The Effect on Chemical Carcinogens on Virus Induced Rabbit Papillomas. Journ. Exper. Med. 79, 511—538 Цит. по Stanley W. M. 1957.

Rusch H. P. 1956. An Integrated Concept of Carcinogenesis. In Currents in Biochemical Research Ed. D. E. Green, 675—697, New York—London.

Rusch H. P., Bosch D., Boutwell R. K. 1955. The Influence of Irritants on Mitotic Activity and Tumor Formation in Mouse Epidermis. Acta, Unio intern. contra cancrum. 11, 6, 699—703. Реф. Реферат. журнал, биология, 1957, 10, № 43480.

Ryle J. A., Russell W. T. 1947. Social and Occupational Factors in the Aetiology of Skin Cancer. Brit. Med. Journ. 2, 4511, 873—877.

Salaman M. H., Glendenning O. M. 1957. Tumour Promotion in Mouse Skin by Sclerosing Agents. Brit. Journ. Cancer 11, 3, 434—444.

Sangiorgi G. 1911. Beitrag zum Studium eines Coccidiums (Klossiella muris). Centralbl. Bakter. Paras. u. Infekt. I Abt. 60, 523—526.

Schmidt F. 1953. Über die Virustheorie — Induktionstheorie der Krebsentstehung. Eine Arbeitshypothese. Beitr. zur Krebsforschung B. 3. Th. Steinkopff. Dresden—Leipzig.

Schmidt F. 1956. Die Krebsentstehung im Lichte neuerer experimenteller Befunde. In Deutsche Akad. d. Wissenschaften 1946—1956, 273—296. Berlin.

Schmähl D. 1955. Die Prüfung von Naphthalin und Anthracen auf cancerogene Wirkung an Ratten. Zeitschr. Krebsf. 60, 697—710.

Schmähl D., Reiter A. 1953. Versuche zur Krebserzeugung mit flüssigem Paraffin, gelber Vaseline und Wollfett. Arzneimittel-Forschung 3, 8, 403—406.

Schober R. 1951. Über die Beteiligung des Mesenchyms bei der experimentellen Erzeugung von Hautcarcinomen der Maus durch Benzpyren. Zeitschr. Krebsforsch. 58, 36—55.

Schoental R. 1958. Carcinogenic Activity of 3,4,9,10-Dibenzopyrene. Abstr. of Papers VII Internat. Canc. Congress 259. London.

Schreus H. Th. 1923. Über einen Mastzellen-Tumor bei der weissen Maus nach Teerpinselung. Dermatol. Ztschr. **40**, 1, 9—14.

Schultz E. B., Linden H. R. 1959. Ein neuer Vorschlag zur wirtschaftlichen Nutzung der grossen Ölschiefer-Lagerstätten in Colorado. Druckvergasung mit Wasserstoff. Referat. Erdöl u. Kohle **12**, 2, 124.

Schwartz L., Tulipan L., Birmingham D. 1957. Occupational Diseases of the Skin. 3-d Ed. Kimpton, London.

Schürch O., Winterstein A. 1935. Über die krebserregende Wirkung aromatischer Kohlenwasserstoffe. Ztschr. f. physik. Chemie **236**, 79—91.

Scott A. 1922. On the Occupation Cancer of the Paraffin and Oil Workers of the Scottish Shale Oil Industry. Brit. Med. Journ., **2**, 1108—1109.

Scott A. 1923. The Occupation Dermatoses of the Paraffin Workers of the Scottish Shale Oil Industry, with a Description of the System Adopted and the Results Obtained at the Periodic Examination of these Workmen. In 8-th Sc. Rep. Imp. Canc. Res. Fund, 85—142, London.

Seelich F. 1956. Neuere Anschauungen über die Ursachen der Krebsentstehung. Wien. Klin. Wochenschr. **68**, Nr. 52, 1009—1013.

Seelig M. G., Cooper Z. K. 1933. A Review of the Recent Literature of Tar Cancer (1927—1931 incl.) Amer. Journ. Cancer, **17**, 589—667.

Seifert E. 1942. Die Beteiligung der Lymphabflusswege beim Berufskrebs der Haut. (Oelkrebs der Hodensackhaut, Schusterdaumenkrebs). Arch. orthopäd. u. Unfallchir. **42**, 1, 64—71.

Setälä K. 1954. Experimental Chemical Carcinogenesis and the Influence of Solvents. Research in Finland. Nature **174**, 4436, 873—875.

Setälä K., Holsti P., Dammert K., Merenmies L. 1958. Morphological Alterations in Mouse Skin Induced by Synthesised Surfactant Type Tumour Promoters. Seventh Internat. Cancer Congress (London 6.—7. July 1958) Abstr. of Papers 122—123.

Shear M. J. 1938. Studies in Carcinogenesis. V. Methyl Derivatives of 1:2-Benzanthracene. Amer. Journ. Cancer **33**, 4, 499—537.

Shear M. J., Leiter J. 1941. Studies in Carcinogenesis. XVI. Production of Subcutaneous Tumors in Mice by Miscellaneous Polycyclic Compounds. Journ. Nat. Cancer Inst. **2**, 3, 241—258.

Shimkin M. (Шимкин М.) 1955. Опухоли легких у экспериментальных животных. В кн.: Успехи в изучении рака (перевод), том III, 67—112, М., 1957.

Shimoda T. 1927. On a Case of Carcinosarcoma in a Rabbit's Ear After Repeated Tarring With Multiple Metastasis of the Sarcomatous Tumor in the Regionary Lymphatic Glands and Internal Organs. Acta Dermatol. **9**, 179—186. Ref. Zeitschr. Krebsforsch. 25, Ref. 23. 1927.

Shubik Ph. 1955. Benzpyrene and Human Carcinogenesis. Brit. Med. Journ. **1**, 4915, 727.

Shubik Ph., Baserga R., Ritchie A. C. 1953. The Life and Progression of Induced Skin Tumors in Mice. Brit. Journ. Cancer 7, 3, 342—351.

Shubik Ph., Saffiotti U. 1955. The Carcinogenicity and Promoting Action of Low Boiling Catalytically Cracked Oils. Acta, unio intern. contra cancrum, **11**, 6, 707—711. Реф. Реферат. журнал, биология, 1957, 17, №75935.

Shubik Ph., Sicé J. 1956. Chemical Carcinogenesis as a Chronic Toxicity Test. Cancer Research **16**, 8, 728—742.

Smith W. E. 1952. Survey of Some Current British and European Studies of Occupational Tumor Problems. Arch. Industr. Hyg. Occ. Med., 5, 3, 243—263.

Smith W. E., Sunderland D. A., Sugiura K. 1951. Experimental Analysis of the Carcinogenic Activity of Certain Petroleum Products. Arch. Ind. Hyg. Occ. Med. 4, 299—315.

Somerford A. R. 1935. Aetiology of Cancer of the Skin with Special Reference to Occupation. Brit. Med. Journ. **1**, 3886, 1305—1310.

Southam A. H., Wilson S. R 1922. Cancer of the Scrotum: The Etiology and Clinical Features of the Disease. Brit. Med. Journ. **2**, 971—973.

Staemmler M. 1937. Referat über Beruf und Krebs. Verh. Dtsch. Pathol. Ges. 30. Tagung, 188—238.

Stanley W. M. 1957. Die Beziehungen zwischen Viren und Krebs. Krebsarzt, **12**, 6, 307—320.

Stanley W. M. 1958. (Стенли У.), Вирусы и рак. Изд. Знание (серия VIII, вып. I, № 2.), М.

Steiner P. E. 1953. Human Significance of Experimental Carcinogenesis. Arch. Pathol. **55**, 3, 227—244.

Steiner P. E. 1954. The Conditional Biological Activity of the Carcinogens in Carbon Blacks and its Elimination. Cancer Research **14**, 2, 103—110.

Steiner P. E. 1955. Carcinogenicity of Multiple Chemicals Simultaneously Administered. Cancer Research **15**, 632—635.

Steiner P. E. 1956. Etiological Problem in Human Lung Cancer. Cancer **9**, 4, 664—666. Реф. Реферат. журнал, биология, 1958, 2, № 7822.

Steiner P. E., Edgcomb J. H. 1952. Carcinogenicity of 1,2-Benzanthracene. Cancer Research **12**, 9, 657—659.

Sternberg A. 1923. Beiträge zur experimentellen Krebserzeugung durch Teer. Zeitschr. Krebsforsch. **20**, 6, 420—431.

Sternberg C. 1929. Klossiella muris — ein häufiger anscheinend wenig bekannter Parasit der weissen Maus. Wiener Klin. Wschr. **42**, 14, 419—421

Stevenson A. C. 1915. Klossiella muris. Quart. Journ. Microsc. Science New Ser. **61**, 127—135.

Stocks P., Campbell J. 1955. Lung Cancer Death Rates Among Non-Smokers and Pipe and Cigarette Smokers. An Evaluation in Relation to Air Pollution by Benzpyrene and Other Substances. Brit. Med. Journ. 4945, 923—929. Реф. Реферат. журнал, биология, 1956, 20, № 88053.

Stowell R. E. 1945. Thymonucleic Acid in Tumors. Cancer Research **5**, 283—294.

Stünzi H. 1955. Zur Pathologie des sog. Mastozytoms des Hundes. Schweiz. Ztschr. allg. Pathol. Bakter. **18**, 6, 1271—1277.

Sugiura K., Smith W. E., Sunderland D. A. 1956. Experimental Production of Carcinoma in Rhesus Monkeys. Cancer Research **16**, 10, 951—955.

Sulman E., Sulman F. 1946. The Carcinogenicity of Wood Soot from the Chimney of a Smoked Sausage Factory. Canc. Res. **6**, 366—367, Реф. совр. проб. онкол. 1951. Сер. Б. 6 (19) 38—39.

Sunderland D. A., Smith W. E., Sugiura K. 1951. The Pathology and Growth Behavior of Experimental Tumours Induced by Certain Petroleum Products. Cancer **4**, 1232—1245.

Tamascke Ch. 1955. Die Spontantumoren der kleinen Laboratoriumssäuger in ihrer Bedeutung für die experimentelle Onkologie. Strahlentherapie **96**, 1, 150—168.

Tannenbaum A., Silverstone H. 1957. Nutrition and the Genesis of Tumours. In Cancer Ed. by R. W. Raven vol. 1. Part 1. Research into Causation Ch. 9. 306—334, London.

Taylor W. B., Dickes R. E. 1955. The Carcinogenic Properties of Cutting Oils. Industr. Med. and Surg., **24**, 7, 309—312.

Teutschlaender O. 1923. Über die endgültigen Ergebnisse unserer Experimente zum Nachweis carcinogener Komponenten im Heidelberger Gaswerkteer. Ztschr. Krebsf. **20**, 1/2, 111—124.

Teutschlaender O. 1929. Über den Pechkrebs der Brikettarbeiter auf Grund von Fabrikseuchen in Baden und Südwales. Zeitschr. Krebsf., **28**, 283—300.

Teutschlaender O. 1930. Neue Untersuchungen über die Wirkungsweise von Teer und Pech bei der Entstehung beruflicher Hautkrebse. Ztschr. Krebsf. **30**, 573—580.

Thije J. H. ten, Ressang A. 1956. Über die Zunahme des primären Lungenkrebses beim Hund. Dtsch. tierärztl. Wochenschr. **63**, 1/2, 17—18. Реф. Реферат. журнал, биология, 1957, 21, № 92232.

Thomsen O. 1939. Die Virusarten als tumorerzeugende Agentien. Im Handb. d. Virusforsch. 2. Hälfte. 994—1105, Springer, Wien.

Tillmanns H. 1880. Über Theer-, Russ- und Tabakkrebs. Dtsch. Ztschr. Chir. **13**, 519—535.

Tsutsui Hidejiro 1917. Über das künstlich erzeugte Cancroid bei der Maus. Gann, **12**, 2, 17—21.

Twort C. C., Ing H. R. 1928. Untersuchungen über krebserzeugende Agentien. Zeitschr. Krebsf. **27**, 4, 308—351.

Twort C. C., Ing H. R. 1928a. Mule-Spinners' Cancer and Mineral Oils. Lancet **214**, 752—754. Ref. Zeitschr. Krebsf. 1928. **27**, Ref. 64.

Twort C. C., Twort J. M. 1928. Observations on the Reaction of the Skin to Oils and Tars. Journ. Hyg. **28**, 219—227, Ref. Zeitschr. Krebsf. 1929, **30**, Ref. 35.

Twort C. C., Twort J. M. 1930. Studien über Krebsentstehung. Krebsbildungsfähigkeit. Zeitschr. Krebsf. **32**, 491—519.

Twort C. C., Twort J. M. 1930a. Classification of Four Thousand Experimental Oil and Tar Skin Tumours of Mice. Lancet **218**, 1331—1335.

Twort J. M., Lyth R. 1939. Skin Cancer Due to Handling Coal Tars Used for Preservation of Fishing Nets. Nature **144**, 3644, 446.

Twort J. M., Twort C. C. 1932. Disease in Relation to Carcinogenic Agents Among 60 000 Experimental Mice. Journ. Path. Bacter. **35**, 219—242.

Tye R., Graf M J., Horton A. W. 1955. Determination of Benzo(a)pyrene in Complex Mixtures. Analyt. Chemistry **27**, 2, 248—253.

Underwood L. J., Montgomery H., Broders A. C. 1951. Squamous-cell Epithelioma that Simulates Sarcoma. Arch. Dermat. Syph. **64**, 149—158.

Vernoni G. 1958 Nuove acquisizioni dell'ultimo ventennio sulla patogenesi dei tumori. Radioterap., radiobiol. e fis. med. **13**, 1, 5—20. Реф. Реферат. журнал, биология, 1959, 16, № 73406.

Volkmann R. 1875. Über Teer-, Paraffin- und Russkrebs (Schornsteinfegerkrebs). Beiträge zur Chirurgie, 370—381, Breitkopf u. Härtel, Leipzig.

Vorwald A. J. 1957. Environmental Aspects in the Etiology of Lung Cancer. Proceedings of the 3-rd Nation. Cancer Conference (Detroit 1956), 462—468. Philadelphia.

Weiss S. 1938. Über ein Berufskarzinom bei einem Metalldreher durch Bohröl. Dissert. Darmstadt.

Die Welt-Erdölförderung 1958.—1959. Erdöl u. Kohle **12**, 1, 56—57.

Wenyon C. M. 1926. Protozoology vol. II. W. Wood a. Co. New York.

Wernicke E. A. 1956. Zur Frage einer cancerogenen Wirkung von Schieferölsulfonierungsprodukten. Arzneimittel-Forschung **6**, 6, 353—355, Реф. Реферат. журнал, биология, 1958, 1, № 3094.

Wheelock M. 1958. Microscopic Criteria of Carcinoma and Sarcoma. Arch. Pathol. **66**, 4, 526—528.

Willis R. A. 1953. Pathology of Tumours 2d. Ed. Butterworths London.

Wilson G. S., Miles A. A. 1955. The Bacteriophage. In Topley and Wilson's Principles of Bacteriology and Immunity 4-th Ed. vol. 1. Chapt. II, 386—432.

Woglom W. H., Herly L. 1929. The Carcinogenic Action of Tar in Various Dilutions. Journ. of Cancer Res. **13**, 367—372.

Wood F. C. 1930. The Noncarcinogenic Nature of Purified Mineral Oils. Journ. Amer. Med. Assoc. **94**, 21, 1641—1643.

Wynder E. L., Fritz L., Furth N. 1957. Effect of Concentration of Benzopyrene in Skin Carcinogenesis. J. Nat. Canc. Inst. **19**, 3, 361—370.

Yamagiwa K., Itchikawa K. 1917. Über die künstliche Erzeugung von Carcinom, IV Mitteilung. Gann **11**, 19—26.

EESTI PÕLEVKIVITÖÖTLEMISE TOODETE KANTSEROGEENNE TOIME

P. BOGOVSKI

Resümee

Põlevate maavarade (kivisõe, nafta, põlevkivi) termilise töötlemise saaduste kantserogeenne toime inimesesse äratab kasvavat huvi seoses mitmesuguste tööstusharude töölistel üha sagedamini esinevate kutselistest teguritest tingitud kasvajatega (vähiga). Kütuste termilise töötlemise laienemisega suureneb kantserogeensete saaduste tootmine ja kasutamine.

Kuigi kutselistest teguritest tingitud vähijuhtude arv on suhteliselt väike — ligi 1% kõikidest vähivormidest, on nende tähtsus erakordselt suur, sest seda liiki kasvajad on seni ainsad, millede põhjused on kindlaks tehtud, mis võimaldab teostada tõhusat profülaktikat.

Kõige aktiivsem kantserogeenne toime on kivisõest kõrgete temperatuuride mõjul saadavatel toodetel, kuid ka keskmise temperatuuri (600—620° C) puhul tekivad ained, mis põhjustavad inimesel vähki. Üle 1/3 kutseliselt tingitud nahavähi juhtudest on põhjustatud šoti põlevkiviõlidest (inglise puuvillaketrajatel). Nafta ja selle tooted on seni põhjustanud kõige vähemal hulgal nahakasvajaid, kuid viimastel aastatel on sagenenud teated mineraalõlide ja jahutusvedelikkude kantserogeensest toimest masinaehitustöölistesse.

On ka andmeid siseelundite kasvajate sagedamast esinemisest töölistel, kes puutusid kokku kantserogeensete saadustega, millede resorptiivset toimet tõestavad arvukad katsed.

On kindlaks tehtud kopsuvähi juhtude sagenemise seos sissehingatavas õhus leiduvate suitsheidistega, mis sisaldavad kütuste mittetäieliku põlemise produkte.

Andmed kinnitavad, et mitmesuguste vähivormide põhjuseks võivad olla arvukad väliskeskkonna tegurid, nende seas ka nõrgatoimelised keemilised ja füüsikalised agensid.

Eesti põlevkivitööstuses ei ole veel töölistel avastatud kutselistest teguritest tingitud vähki, mis on seletatav suhteliselt lühikese perioodiga, mille vältel toodetakse suuremaid hulki kantserogeenseid saadusi, peamiselt noorte töölistega, üldiste hügieeniliste ürituste teostamisega ja kutseliselt tingitud kasvajate registreerimise ning teadustamise süsteemi puudumisega NSV Liidus. Põlevkivi kaevandamise ja töötlemise mahu poolest on Eesti põlevkivitööstus esimesel kohal maailmas (1959. aastal oli NSV Liidus põlevkivi kogutoodang 13,7 milj. tonni, millest 9,1 milj. t kaevandati Eesti NSV-s). Edaspidi kasvab Eesti põlevkivitööstus kiiresti toodangu mahu ja saaduste mitmekesisuse poolest.

Profülaktiliste ürituste põhjendamiseks põlevkivitööstuses ja rahvamajandusharudes, kus kasutatakse põlevkivisaadusi, ei ole vaja ära oodata kutseliselt tingitud kasvajate ilmumist töölistel, sest et eksperimentaalsete uurimuste tulemusi võib teataval määral üle kanda inimesele.

Käesoleva uurimistöö alustamisel oli teada, et katseseadmes saadud kamberahjuõli avaldab hiirtesse kantserogeenset toimet, samal ajal generaatoriõli, tunnelahjuõli ja generaatoriõli raske fraktsioon ei põhjustanud kasvajate teket (Ларио-

нов, 1947). Edaspidi, meie uurimiste vältel avaldati andmed tööstuslikult saadud kamberahjuõli tugeva kantserogeense toime kohta hiirtesse (Данецкая, 1952, 1953, 1954; Синай, 1955). L. Nurmand kaasautoritega (Нурманд, Вахтер, Кальяс, 1955) ja G. Gortalum (Горталум, 1955) uurisid generaatoriõli kantserogeenset toimet hiirtesse, kuid ei saavutanud täielikku selgust. Põlevkiviõlides avastati erinevates hulkades 3,4-benspüreeni (Томсон, 1950; Горталум, 1958; Эйзен, Аррo, 1958, 1959).

Meie ülesandeks oli täiendada olemasolevaid mittetäielikke ja osalt vasturääkivaid andmeid Eesti põlevkivisaaduste kantserogeense toime kohta ja saada küllalt täielik ülevaade põlevkivi termilise töötlemise põhiliste esmaste saaduste ning kaubatoodete ja põlevkivitahma kantserogeensusest. Peale selle oli eesmärgiks selgitada mõningaid üldisema iseloomuga küsimusi, nagu põlevkiviõli edasise töötlemise osatähtsuse, põlevkiviõlis peale 3,4-benspüreeni teiste kantserogeensete või modifitseerivate koostisosade esinemise, eksperimentaalsete nahakasvajate morfoloogia mõningate seaduspärasuste jne. kohta.

Katseteks kasutati 2812 valget hiirt ja 48 küülikut, neist 445 hiirt kontrollloomadena. Morfoloogiliselt uuriti 2252 hiirt. Põlevkivisaadused põhjustasid kasvajaid 655 katseloomal, neist 325 olid pahaloomulised kasvajad. Nelja liigi esmase põlevkiviõli, seitsme kaubatoote, kamberahjuõli lahjenduste ja fraktsioonide ning põlevkivitahma kantserogeense toime selgitamiseks teostati katseid 38 katseseerias, mis andsid vastused kõigile töös püstitatud küsimustele.

Katsed tehti tavalise metoodika järgi. Loomade ettevalmistamata nahale abaluudevahelises piirkonnas määriti uuritavat ainet 2 korda nädalas, kokku 50 korda. Mõnes katseseerias määriti loomi 70 korda. Katsete tulemusi analüüsiti statistiliselt, kusjuures kõige otstarbekamaks osutus G. Reissigi (1956) meetod. Koelist materjali uuriti histoloogiliselt mitmesugusel viisil värvitud preparaatides. Kolme katseseeria hiirtele süstiti uuritavat ainet lihasesse.

Kõik neli esmasel põlevkivi termilisel töötlemisel saadavat põhilist toodet — kamberahjuõli, generaatoriõli, tunnelahjuõli ja tahke soojusekandjaga seadmes saadud õli — osutusid blastomogeenseiks.

Katsed kamberahjuõliga (saadud põlevkivi gaasistamise teel 900—1000° C juures, sisaldab kümnendikke protsente 3,4-benspüreeni) kinnitasid teiste uurijate andmeid selle saaduse tugeva kantserogeense toime kohta. Generaatoriõli (saadud põlevkivi utmisel 450—500° C juures, sisaldab sajandikke protsente 3,4-benspüreeni), mille kantserogeense toime suhtes oli vasturääkivaid andmeid, osutus selgesti blastomogeenseks, tekitades hiirtel healoomulisi kasvajaid, kuna küülikuil samasugune õli põhjustas H. Vahteri poolt (Вахтер, 1959) läbi viidud katsetes ka vähki. Esmakordselt uuritud tunnelahjuõli (utmise temperatuur 400—550°, 3,4-benspüreeni sisaldus 0,001%) ja tahke soojusekandjaga seadmes saadud õli keskmine fraktsioon (utmise temperatuur 500—530°) osutusid mõõdukalt kantserogeenseiks, põhjustades valgetel hiirtel nii hea- kui ka pahaloomuliste kasvajate arenemist.

Uuritud saaduste kantserogeenne aktiivsus on seda suurem, mida kõrgem on põlevkivi termilise töötlemise temperatuur ja õli erikaal. 3,4-benspüreeni sisaldus on kõrgemal temperatuuril saadud õlides samuti suurem ning võib teatava määrani anda kujutlust õli kantserogeense toime astmest valgetesse hiirtesse.

Peale selle saadi andmeid uuritud õlide toksilisuse kohta. Kõige tugevam paikne (ärritav) toime oli generaatoriõlil, mis põhjustas hiirtel määrimiskohal raskeid haavandilis-nekrootilisi protsesse, mistõttu hiired hukkusid varajastes katsejärkudes. Sarnane toime oli ka tunnelahjuõlil. Tahke soojusekandjaga seadmes saadud õli oli vähema toksilise toimega kui mainitud õlid ja kamberahjuõli. Kõige tugevamat üldtoksilist resorptiivset toimet avaldas tunnelahjuõli. Tehti kindlaks paralleelismi puudumine paikse ärritava, üldtoksilise ja kantserogeense toime vahel.

Põlevkivist saadavate kaubatoodete kantserogeenset toimet ei ole varem uuritud. Tegime kindlaks, et tooted, kuhu lisatakse mitmesuguses vahekorras (10—40%) kamberahjuõli (katlakütteõli, liipriimmutusõli) avaldavad tugevat kantserogeenset toimet, mis ei ole nõrgem lahjendamata kamberahjuõli toimest.

Kummipehmendusõli, mis kujutab endast leelisega neutraliseeritud generaatoriõli, ei tekitanud hiirtel nahakasvajaid. Põlevkivi-trükivärv, mille koostisse kuulub 40% põlevkivi uttesaadustest valmistatud põlevkivivärnitsat, ei tekitanud samuti kasvajaid ja avaldas hiirte nahale mõõdukat ärritavat toimet, mis oli mõnevõrra tugevam tavalist trükivärnitsat sisaldava rotatsioonivärvi toimest. Teostatud uurimise alusel lubati NSV Liidu Riikliku Peasanitaarinspektsiooni poolt kasutada trükikodades põlevkivi-trükivärvi.

Eestis teede ehitusel laialdaselt kasutatavate põlevkivibituumenite võrdlev uurimine näitas, et tööstuslikult generaatoriõli ja tunnelahjuõli rasketest fraktsioonidest toodetav puhutud (hapendatud) bituumen (3,4-benspüreeni sisaldus 0,003%) avaldab keskmist kantserogeenset toimet, kuid jääkbituumen, mida valmistati laboratoorsel teel samade õlide vaakuumdestillatsiooni jäägina (üle 400° atmosfäärsel rõhul) ja mis sisaldab 0,1% 3,4-benspüreeni, on tugeva kantserogeense toimega. See näitab, et otstarbekam on eelistada puhutud bituumeni tootmist ja kasutamist.

Arvesse võttes, et enamikus praegustes ja perspektiivsetes põlevkiviõlide töötlemise skeemides on ette nähtud fenoolide eraldamine õlist, uurisime defenoleeritud kamberahjuõli kantserogeenset toimet. Ilmnes, et defenoleeritud õli oli suurema kantserogeense aktiivsusega (0,2% 3,4-benspüreeni) kui defenoleerimata kamberahjuõli (0,1% 3,4-benspüreeni). Selle erinevuse põhjused jäid selgitamata. Arvesse võttes, et defenoleeritud kamberahjuõlis oli 0,2% 3,4-benspüreeni ja esialgses kamberahjuõlis 0,1%, võib oletada, et kantserogeensete ühendite kontsentratsiooni tõus defenoleerimise tulemusena põhjustas selle erinevuse.

Osa põlevkivitööstuse kaubatooteid kujutab endast utteproduktide segusid kamberahjuõliga. Silmas pidades, et kantserogeensuse vähendamiseks soovitakse ka kantserogeensete ja mittekantserogeensete õlitoodete segamist, uurisime ja võrdlesime mitmesuguste kamberahjuõli lahjenduste (5, 10, 15, 20%) kantserogeenset toimet. Kamberahjuõli segati neutraalse vahendi — meditsiinilise vaseliiniga. Ilmnes, et kõik need lahjendused avaldavad hiirtesse kantserogeenset toimet, kusjuures 5%-lise lahjenduse toimet võib pidada mõõdukaks, ülejäänud lahjenduste kantserogeenset aktiivsust aga suureks ja omavahel vähe erinevaks. Uuritud lahjendused avaldasid peale selle tugevat üldtoksilist ja paikset ärritavat toimet, mis oli võrdeline kamberahjuõli kontsentratsiooniga. Võrdluskatsed kamberahjuõli 15%-lise bensoollahusega tõestasid, et meditsiiniline vaseliin potentseerib ja kiirendab kamberahjuõli kantserogeenset toimet. Kasvajad tekkisid suuremal arvul hiirtest tunduvalt kiiremini ja suuremal hulgal.

Teostatud katsed lubavad teha mõningaid üldistusi. On ilmne, et põlevkivi kaubatooted, kui nad sisaldavad üle 10% kamberahjuõli, avaldavad tugevat kantserogeenset toimet, mis ei erine tunduvalt lahjendamata kamberahjuõli kantserogeensest toimest. Arvesse võttes, et tahke soojusekandjaga seadme õli, mis oli saadud keskmistel temperatuuridel (500—530°), avaldab mõõdukat kantserogeenset toimet, ei ole kahtlust, et õlid, mis saadakse sama tehnoloogiat kasutades kõrgemate temperatuuride puhul, on veel kantserogeensemad. Mõnedes skeemides (A. Aarna, 1958) soovitatud kamberahju destillatsioonijäägi kasutamist katusebituumenina ei saa pidada otstarbekohaseks, sest kamberahjuõlist saadav jääkbituumen on kahtlemata mitte vähem, vaid tõenäoliselt rohkem kantserogeenne kui meie katsetes uuritud utteõlide jääkbituumen.

Võib arvata, et kõikide põlevkiviõlide defenoleerimine tõstab nende kantserogeenset aktiivsust. Teisest küljest mitmesuguste põlevkivibituumenite läbipuhumisega võib nende kantserogeensust nõrgendada.

Viimastel aastatel on kasvanud huvi peale 3,4-benspüreeni ka teiste kantserogeensete koostisosade avastamise vastu kütuste termilise töötlemise produktides, sest on teada, et 3,4-benspüreen on küll väga kantserogeenne hiirele, kuid ei põhjusta kasvajate teket koertel, ahvidel ja mõnedel teistel loomaliikidel. Ei ole ka otseseid tõestusi selle kohta, et 3,4-benspüreen oleks kõige tugevama toimega kantserogeenne ühend inimesele. Vastupidi, on andmeid kutselistest teguritest põhjustatud kasvajatest, mida on tekitanud 3,4-benspüreeni mittesisaldavad ained.

Eesti põlevkiviõlides on avastatud 3,4-benspüreeni; O. Eisen ja I. Arro (1959) tegid ühes õliproovis (tahke soojusekandjaga seadme õli) kindlaks ka

1,2-benspüreeni, 1,2-bensantratseeni ja 2'-metüül-1,2-bensantratseeni olemasolu.

Meie tegime katseid kamberahjuõli destilleerimise ja kromatograafilise eraldamise varal saadud fraktsioonide kantserogeense toime selgitamiseks. Üheaegne hiirte ja küülikute naha määrimine fraktsioonide bensoollahustega ning nende õlilahuste süstimine hiirtele lihasesisesi võimaldas kindlaks teha mõningaid iseärasusi uuritud fraktsioonide kantserogeense toime iseloomus, mis lubavad edaspidi identifitseerida mõningaid uusi kantserogeenseid ühendeid.

Ilmnes, et põlevkivi kamberahjuõli sisaldab fraktsioone, milledes ei leidu 3,4-benspüreeni, kuid mis avaldavad kantserogeenset toimet. Üks niisugune fraktsioon põhjustab hea- ja pahaloomulisi kasvajaid hiirte nahal, kuid ei tekita neil kasvajaid lihasesse süstimise korral. Mõlema manustamisviisi korral tekkisid aga kasvajad kopsudes. Teine benspüreenivaba fraktsioon tekitab küülikute nahal papilloome, kuid ei põhjusta kasvajaid hiirte nahal, kutsudes neil samal ajal esile kopsukasvajaid. Sama fraktsioon tugevdab teise, vähesel määral 3,4-benspüreeni sisaldava fraktsiooni kantserogeenset toimet. Fraktsioonis, mis sisaldab peamise osa 3,4-benspüreeni, leiduvad ühendid, mis tunduvalt pikendavad kasvajate peiteaega, kuid ei vähenda nende esinemissagedust ja pahaloomulisust, võrreldes sünteetilise 3,4-benspüreeni samakontsentratsioonilise lahuse toimega.

Katsed põlevkiviõli fraktsioonidega, 3,4-benspüreeni bensoollahusega, defenoleeritud kamberahjuõliga ja kamberahjuõli lahjendustega tõestasid, et tüsiliku koostisega õlisaadused, mis sisaldavad võrdselt 3,4-benspüreeni, avaldavad erineva tugevusega kantserogeenset toimet. Samuti ilmnes, et kamberahjuõli ja vaseliini segud on tunduvalt kantserogeensemad kui kamberahjuõli fraktsioon nr. 7, kuigi viimases sisaldus ligikaudu 10 korda rohkem 3,4-benspüreeni. See näitab, et 3,4-benspüreeni kontsentratsiooni määramine ei anna veel täpset ülevaadet tüsiliku koostisega õlitoote kantserogeensusest; selle kindlakstegemine on võimalik ainult bioloogilise katse varal.

Peale nende tulemuste, mis otseselt puudutavad põlevkivitooteid ja on lähtealusteks profülaktiliste ürituste kavandamisel põlevkivitööstuses ja ettevõtetes, kus kasutatakse põlevkivitooteid, on saadud ka üldisema tähendusega andmeid eksperimentaalsete kasvajate morfogeneesi kohta.

Meie leidsime real juhtudel pahaloomulisi käävrakulisi kasvajaid, mis tekkisid hiirtel mõnede põlevkivitoodete (katlakütteõli, defenoleeritud kamberahjuõli jt.) nahale määrimisel. Need kasvajad on oma ehituselt täiesti identsed nn. käävrakuliste sarkoomidega. Enamik neist kasvajaist (kui mitte kõik) on epidermaalse päritoluga. Selliseid kasvajaid on seepärast õigem nimetada käävrakulisteks tsütoblastoomideks, mitte aga sarkoomideks, sest viimane nimetus eeldab sidekoelist päritolu ning sunnib nende kasvajate teket seletama kantserogeense agensi sattumisega nahaalusesse sidekoesse. Sarkoomideks võib nimetada ainult neid kasvajaid, millede mesenhümaalset päritolu on võimalik kindlaks teha (müosarkoom, liposarkoom, fibrosarkoom, osteosarkoom jne.).

Osal hiirtest, keda määriti kamberahjuõli, põlevkivibituumenite ja kamberahjuõli fraktsioonidega, leidusid määrimispiirkonna nahas epidermise all nuumrakkude vohandid, missuguseid tuleb vaadelda tõeliste kasvajate — mastotsütoomidena. Kirjanduses on kirjeldatud spontaanseid mastotsütoome mitmesugustel loomadel, kõige sagedamini koertel. Hiirtel esinevad spontaansed mastotsütoomid väga harva ja neid ei täheldata nahas. Meie hiirtel jälgitud nuumrakkkasvajate blastomatoosset iseloomu tõestab kõige rohkem asjaolu, et mastotsütoomid esinevad erinevates differentseerumisastmetes ja et neid võib klassifitseerida nende ehituse järgi.

Uuriti põlevkivi põletamisel tekkiva tahma kantserogeensust. Tahmast, mis sisaldas 0,0014% 3,4-benspüreeni, tehti bensoolekstrakt, mille määrimisel hiirte nahale tekkisid enamikul katseloomadest hea- ja pahaloomulised kasvajad.

Väliskeskkonna tegurite kantserogeense toime ärahoidmise ürituste teoreetilise alusena peame meie õigeks kontseptsiooni, mille järgi organismile mõjuvad mitmesugused väliskeskkonna tegurite kombinatsioonid, mis põhjustavad rakkude koostisosades kasvajalise protsessi sugenemisele viivaid biokeemilisi muutusi.

Kasvajate profülaktika aluseks ei saa olla kujutlus kasvajate põhjustest kui

viirustest, mis levivad samade seaduspärasuste järgi nagu tuntud viirusnakkuste (rõuged, gripp jt.) tekitajad.

Kantserogeensete agensite toime ärahoidmine on teostatav inimese kokkupuutumise vähendamise varal nendega, milleks on olemas rida vahendeid, mis hõlmavad tehnilisi ja tehnoloogilisi abinõusid, isikliku hügieeni võtteid ja meditsiinilisi üritusi.

Mis puutub põlevkivitööstusse, siis on esmajoones vaja hermetiseerida ja automatiseerida kõrgetemperatuuriliste põlevkiviõlide tootmine ning kasutamine, et maksimaalselt vähendada tööliste kokkupuutumist nendega. On tarvis välja töötada kantserogeensete põlevkiviõlide töötlemise meetodid, mis kindlustaksid mittekantserogeensete lõpptoodete saamise. Edaspidi on tarvis kõrgtemperatuurilised protsessid võimalust mööda asendada madalatemperatuurilistega.

Profülaktiliste ürituste tõhustamiseks peame vajalikuks täiendada NSV Liidu Tervishoiuministeeriumi käskkirja nr. 136-m, 7. septembrist 1957 tööle võtmise vastunäidustuse osas (lisa nr. 2, nimekiri nr. 32) ja tööliste meditsiiniliste läbivaatuste perioodilisuse osas (punkt nr. 75). Peale selle on meie poolt ette pandud sisse seada kutselistest teguritest tingitud kasvajate juhtude registreerimise ja teadustamise süsteem, mille kohaselt on vaja täiendada arvestusvormi nr. 281 ja täita see kasvajate avastamise puhul kahes eksemplaris, milledest üks saadetakse sanitaarepidemioloogilisse jaama. See võimaldab kasvaja ja kutseliste tegurite seose selgitamist ning vastavate profülaktiliste abinõude rakendamist.

Põlevkivitahma kantserogeense toime ärahoidmiseks on esitatud abinõude kompleks, mis aitab vältida atmosfäärse õhu saastumist suitsheidistega.

THE CANCEROGENIC EFFECT OF ESTONIAN OIL-SHALE PROCESSING PRODUCTS

P. BOGOVSKI

Summary

The cancerogenic effect upon man of the thermal processing products of combustible fossils (coal, petroleum, oil shale) is attracting ever more interest owing to the rising incidence of occupational tumors (cancer) in workers of various branches of industry. The extension of the thermal processing of fuels is attended by an increase in the production and utilization of cancerogenic products.

Although the number of cases of occupational cancer is relatively small — approximately 1% of all forms of cancer — their significance is extremely great as such tumors are hitherto the only ones whose causes have been determined — a fact which makes effective prevention possible.

Products obtained from coal at high temperatures possess the greatest cancerogenicity. Substances producing cancer in man are also formed, however, at intermediate temperatures (600—620° C). Over $^1/_3$ of the cases of occupational cancer of the skin is caused by Scottish shale oils (in English mule-spinners). Petroleum and its products caused the fewest skin tumors as yet. It is during recent years, however, that the number of reports has increased concerning the cancerogenic effect of mineral and cutting oils on workers in the machine-building industry.

Data are also available on the more frequent incidence of tumors of the internal organs in workers who have been in contact with cancerogenic products, the resorptive effect of which has been proved by numerous experiments.

A link has been ascertained between the increase in the incidence of lung cancer and the smoke wastes resulting from an incomplete combustion of fuel products in the air inhaled.

Available data corroborate that the causes of various forms of cancer may be numerous environmental factors including weak chemical and physical agents.

No cases of occupational cancer have been discovered thus far in workers of the Estonian oil-shale industry. This is due in part to the relatively short time during which cancerogenic products have been produced in large quantities, the relatively young age of workers employed, the application of general hygienic measures and also owing to the lack of a system of registration and notification of occupational tumors in the U. S. S. R. As to the extent of actual mining and processing of oil shale, the Estonian oil-shale industry ranks first in the world (the total production of oil shale in the U. S. S. R. in 1959 amounted to 13.7 million tons, 9.1 million tons being mined in the Estonian S. S. R.). The Estonian oil-shale industry will expand rapidly both as regards volume of production and variety of products.

There is no need to avait the appearance in workers of occupational tumors (which may be expected to appear judging by the results of experimental research) for justifying preventive measures in the oil-shale industry and in branches of the national economy where oil-shale products are used.

When the present investigation was begun, it was known that chamber-oven tar obtained in a pilot plant had a cancerogenic effect on mice, whereas generator tar, tunnel-oven tar and the heavy fraction of generator tar did not produce tumors (Larionov, 1947). Subsequently, during the course of our own work, data were published on the strong cancerogenic effect that industrially produced chamber-oven tar has on mice (Danetskaya, 1952, 1953, 1954; Sinai, 1955). L. Nurmand and co-authors (Nurmand, Vahter, Kaljas, 1955) and G. Gortalum (1955) have studied the cancerogenic effect on mice of generator tar, but have not completely cleared up the matter. Different quantities of 3,4-benzpyrene were discovered in shale oils (Tomson, 1950; Gortalum, 1958; Eisen, Arro, 1958, 1959).

It was our task to supplement the incomplete and partly contradictory data on the cancerogenicity of Estonian oil-shale products and to make a sufficiently thorough survey of the cancerogenicity of the primary products obtained from the thermal processing of oil shale as well as that of commercial products and shale soot. We also set ourselves the task of elucidating certain problems of a more general character such as the importance of the subsequent processing of oil, the occurrence in shale oil of cancerogenic or modifying components other than 3,4-benzpyrene, certain regularities of the morphology of experimental skin tumors, etc.

2812 white mice and 48 rabbits were used in the experiments, 445 of the mice as control animals. 2252 mice were examined morphologically. Oil-shale products gave rise to tumors in 655 experimental animals. In 325 of these cases the tumors were malignant. 38 series of experiments were carried out to shed light on the cancerogenic action of four kinds of primary shale oil, seven commercial products, dilutions and fractions of chamber-oven tar and shale soot. The experiments provided answers to all the questions raised in the work.

The customary methodology was employed in carrying out the experiments. The substance being investigated was painted on the skin of the animals in the interscapular region twice a week, 50 times altogether. In some series of experiments the animals were painted 70 times. The results of the experiments were analyzed statistically. In doing this G. Reissig's method (1956) proved to be the most efficient. Tissue material was studied histologically, the preparations being stained in various ways. In three series of experiments the substance being studied was injected into the mice intramuscularly.

All four of the basic products obtained in the primary thermal processing of shale oil — chamber-oven tar, generator tar, tunnel-oven tar and the oil obtained from a processing plant using a solid heat-carrying agent — proved to be blastomogenic.

Experiments with chamber-oven tar (obtained as a result of the gasification of oil shale at 900—1000° C and containing tenths of one per cent of 3,4-benzpyrene) confirmed the findings of other investigators on the strong cancerogenic action of this product. Generator tar (obtained from the processing of oil shale at 450—500° C, 3,4-benzpyrene content — a few hundredths of one per cent), concerning whose cancerogenicity there were contradictory data, proved to be distinctly blastomogenic and produced benign tumors in mice, while the same tar also gave rise to cancer in rabbits in experiments carried out by H. Vahter (Vahter, 1959). Tunnel-oven tar (processing temperature 400—550°, 3,4-benzpyrene content 0,001%) and the intermediate fraction of oil obtained from a processing plant using a solid heat-carrying agent (processing temperature 500—530°) were investigated for the first time and proved to be moderately cancerogenic, causing the development of both benign and malignant tumors in white mice.

The cancerogenicity of the substances examined is the greater, the higher the temperature of the thermal processing of oil shale and the greater the specific gravity of oil. The content of 3,4-benzpyrene is also greater in the case of oils obtained at higher temperatures and may to a certain extent provide an idea of the degree of the cancerogenic action of the oil on white mice.

Data were also obtained on the toxicity of the oils investigated. The greatest local (irritant) effect was that of generator tar, which caused severe ulcerative

and necrotic changes in the place of contact in mice and led to their death at the early stages of the experiments. Tunnel-oven tar had a similar effect. The toxicity of oil obtained from a processing plant using a solid heat-carrying agent was lower than that of the oils just referred to and of chamber-oven tar. Tunnel-oven tar had the strongest general toxic resorptive effect. It was possible to ascertain a lack of parallelism between local irritant, general toxic and cancerogenic effects.

The cancerogenic action of commercial products obtained from oil shale has not been previously investigated. We were able to establish that such products as contain different proportions (10—40%) of added chamber-oven tar (fuel oil, timber pickling oil) possess strong cancerogenicity. Rubber-softening oil (alkali-neutralized generator tar) did not produce skin tumors in mice. Typographical ink from shale oil (containing 40% of drying oil obtained from low-temperature processing products) likewise did not produce any tumors and had a moderately irritant effect on the skin of mice. This irritant effect was somewhat stronger than that of rotation ink containing ordinary typographical drying oil. As a result of our research the Main State Sanitary Inspection of the U. S. S. R. has authorized the use in printing offices of typographical ink obtained from shale oil.

The comparative investigation of the asphalts from shale oil that are extensively used in Estonian road-building revealed that the blown (oxydated) asphalt produced industrially from the heavy fractions of generator tar and tunnel-oven tar (3,4-benzpyrene content 0.003%) has a moderate cancerogenic effect. The bottom asphalt, however, obtained in the laboratory as a residue of the vacuum distillation of the same oils (corresponding to 400°C at a pressure of 1 atm.), and which contains 0.01% of 3,4-benzpyrene, is strongly cancerogenic. This shows that it is preferable to produce and use blown (oxydated) asphalt.

Since the majority of the oil-shale processing schemes employed at present or being elaborated provide for the defenolation of oils, we investigated the cancerogenic action of defenolated chamber-oven tar. It was found that defenolated tar possessed greater cancerogenicity than un-defenolated chamber-oven tar. The reasons for this difference remained obscure. In view of the fact that defenolated chamber-oven tar contains 0.2% and initial chamber-oven tar 0.1% of 3,4-benzpyrene, it may be concluded that defenolation accounts for the rise in the concentration of cancerogenic compounds.

A number of the commercial products of the oil-shale industry are mixtures of low-temperature processing products with chamber-oven tar. As the mixing of cancerogenic and non-cancerogenic oil products is recommended as a means of reducing cancerogenicity, we examined the comparative cancerogenicity of a number of chamber-oven tar dilutions (5, 10, 15, 20%). Chamber-oven tar was mixed with a neutral substance — medicinal vaseline. It was shown that all these dilutions have a cancerogenic effect on mice. The cancerogenicity of the 5% dilution may be regarded as moderate, that of the other dilutions as high and differing only slightly. Moreover, the dilutions studied had powerful general toxic and locally irritant effects proportional to the concentration of chamber-oven tar.

A comparative experiment with a 15% benzene solution of chamber-oven tar proved that medicinal vaseline shortened the latency period and potentiated the cancerogenic effect of chamber-oven tar. The tumours appeared in a greater number of mice more rapidly and in a greater amount.

The experiments warrant certain generalizations. It is obvious that the commercial products of oil shale that contain over 10% of chamber-oven tar possess a high cancerogenicity which does not differ substantially from the cancerogenicity of undiluted chamber-oven tar. Considering that the oil obtained at intermediate temperatures (500—530°) from a processing plant using a solid heat-carrying agent possesses moderate cancerogenicity, oils obtained according to the same method at higher temperatures are undoubtedly even more effective cancer producers.

The use of the chamber-oven residue of distillation as roofing asphalt recommended in some schemes (A. Aarna, 1958) is not expedient since the bottom

asphalt is undoubtedly not less, but probably even more cancerogenic than the bottom asphalt from low-temperature processing products examined in the course of our experiments.

It is probable that the defenolation of all shale oils serves to increase their cancerogenic effect. On the other hand, the cancerogenicity of various asphalts from shale oil may be weakened by blowing.

During recent years increasing attention has been devoted to the identification of cancerogenic components other than 3,4-benzpyrene in the thermal processing products of fuels. This interest is due to the fact that although 3,4-benzpyrene is highly cancerogenic in the case of mice, it does not produce tumors in dogs, monkeys and some other species. There is also no direct evidence that 3,4-benzpyrene is the most powerful cancerogenic compound in the case of human beings. On the contrary, data have been obtained on occupational tumors being caused by substances that do not contain 3,4-benzpyrene.

3,4-benzpyrene has been found in Estonian shale oils. O. Eisen and I. Arro (1959) have also ascertained the presence in a sample of oil (obtained from a processing plant using a solid heat-carrying agent) of 1,2-benzpyrene, 1,2-benzanthracene and 2'-methyl-1,2-benzanthracene.

We have undertaken experiments to elucidate the cancerogenicity of fractions obtained from the distillation and chromatographic fractionation of chamber-oven tar. Simultaneous painting of the skin of mice and rabbits with benzene solutions of these fractions and intramuscular injection of mice with these fractions dissolved in oil enabled us to establish certain characteristics of the cancerogenicity of the fractions examined. These characteristic features should make it possible to identify some new cancerogenic compounds in the future.

It turned out that oil-shale chamber-oven tar contains fractions lacking 3,4-benzpyrene, but which nevertheless possesses a cancerogenic effect. One such fraction causes benign as well as malignant tumors on the skin of mice, but does not do this in case of intramuscular injection. Both methods of application, however, gave rise to tumors of the lungs. Another fraction free of benzpyrene produces papillomata on the skin of rabbits, but no skin tumors in mice, giving, however, rise to tumors of the lungs of the latter. The same fraction increases the cancerogenicity of another fraction containing a small amount of 3,4-benzpyrene. The fraction with the most 3,4-benzpyrene contains compounds which considerably prolong the latency of tumors, but do not decrease the frequency with which they occur, nor their malignancy in comparison with the effect of a solution of synthetic benzpyrene of the same concentration.

Experiments with fractions of shale oil, benzene solution of 3,4-benzpyrene, defenolated chamber-oven tar and dilutions of chamber-oven tar proved that oil products of complex composition containing an equal amount of 3,4-benzpyrene differ as to their cancerogenicity. It turned out that mixtures of chamber-oven tar and vaseline are considerably more cancerogenic than chamber-oven tar fraction No. 7, although the latter contained approximately ten times more 3,4-benzpyrene. This shows that quantitative determination of 3,4-benzpyrene does not yet provide an accurate survey of the cancerogenicity of a complex oil product and that the establishment of cancerogenic activity is possible only by means of biological experimentation.

In addition to such results as have an immediate bearing on oil-shale products and serve as the basis for precautionary measures in the oil-shale industry and in enterprises where oil-shale products are used, we have also obtained some data of a more general significance concerning the morphogenesis of experimental tumors.

In a number of cases we watched the development of malignant spindle-cell tumors that resulted from the painting of the skin of mice with some oil-shale products (fuel oil, defenolated chamber-oven tar, etc.). These tumors are completely identical with spindle-cell sarcomata as regards their structure. Most (if not all) of these tumors are of epidermal origin. It is therefore more correct to call such tumors spindle-cell cytoblastomata, but not sarcomata, since the latter term presupposes origin in connective tissue and compels one to account for their rise by the introduction of a cancerogenic agent into the

subcutaneous connective tissue. Only such tumors whose mesenchymal origin can be ascertained (myosarcoma, liposarcoma, fibrosarcoma, osteosarcoma, etc.) may properly be called sarcomata.

In a number of mice painted with chamber-oven tar, shale-oil asphalts and fractions of chamber-oven tar, proliferation of mast cells occurred subepidermally in the locality painted. Such proliferations should be regarded as true tumors — mastocytomata. The literature contains descriptions of spontaneous mastocytomata in different animals, most frequently in dogs. Spontaneous mastocytomata occur very seldom in mice and they have not been observed in the skin. The blastomatous nature of the mast-cell proliferations observed in our mice is proved first and foremost by the fact that the mastocytomata occurred in various stages of differentiation and that they can be classified structurally.

The cancerogenicity of soot produced by the combustion of oil shale was also studied. A benzene extract was made of soot containing 0.0014% of 3,4-benzpyrene. This extract produced benign and malignant tumors in most of the animals used in the experiments when their skin was painted with it.

We hold that the right theoretical basis for the prevention of the cancerogenic effect of environmental factors lies in the conception that the organism is subjected to various combinations of environmental factors which cause biochemical changes in the components of the cells leading to the rise of tumor growth processes.

The view that tumors are produced by viruses which spread according to the same laws as the causative agents of well-known virus diseases (smallpox, influenza, etc.), cannot serve as a basis for prophylaxis.

The prevention of the action of cancerogenic agents can be brought about by decreasing the contact of human beings with such agents. This can be achieved by various means comprising technical and technological devices, personal and general medical measures.

As regards the oil-shale industry, it is necessary above all to render the production and utilization of high temperature shale oils hermetic and automatic in order to guarantee the least possible contact of workers with these products. It is necessary to elaborate methods of working-up of cancerogenic shale oils, which would ensure the obtaining of non-cancerogenic final products. In future high temperature processes should be replaced whenever possible by low temperature ones.

We deem it indispensable in the interests of the intensification of prophylactic measures to supplement Order No. 136-m, issued on Sept. 7, 1957 by the Ministry of Health of the U.S.S.R., with regard to the sections on contraindication for employment (Supplement No. 2, List No. 32) and that on the periodicity of the medical examination of workers (Item No. 75). We have also proposed that a system of registration and notification of occupational tumors should be introduced involving an addition to Registration Form No. 281. In the case of the discovery of a tumor the form should be filled out in two copies, one to be forwarded to the local State Sanitary Inspection (Sanitary-Epidemiological Station). This procedure would make it possible to shed light on the connection between tumors and occupational factors and to put into effect the preventive measures required.

A complex of measures to prevent the cancerogenic action of oil-shale soot has also been suggested. These aim at eliminating the pollution of the atmosphere by smoke wastes.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение 5

Глава I. Канцерогенное действие продуктов термической переработки горючих ископаемых 7

1. Основные общие сведения о важнейших горючих ископаемых . . . 7
2. Значение проблемы профессиональных опухолей кожи, вызываемых продуктами переработки горючих ископаемых 13
3. Краткий обзор данных о профессиональных опухолях кожи, вызываемых продуктами переработки горючих ископаемых 22
4. Основные экспериментальные данные о канцерогенном действии продуктов переработки горючих ископаемых 26
5. Некоторые общие вопросы канцерогенного действия продуктов переработки горючих ископаемых 33
6. Патоморфология опухолей, вызываемых продуктами переработки горючих ископаемых 42
7. О соответствии клинических и экспериментальных данных 47

Заключение 48

Глава II. Обоснование исследования канцерогенного действия продуктов переработки эстонского сланца и постановка вопроса 51

1. Значение и перспективы развития сланцевой промышленности Эстонской ССР 51
2. Экспериментальные данные о канцерогенном действии продуктов переработки эстонского сланца 61
3. Содержание канцерогенных соединений в продуктах переработки эстонского сланца 63
4. О результатах медицинских осмотров рабочих эстонской сланцевой промышленности 64
5. О возможности возникновения профессиональных опухолей кожи от продуктов переработки эстонского сланца 66
6. Постановка вопроса 66

Глава III. Канцерогенное действие смол, получаемых при термической переработке эстонского сланца 73

1. Технология термической переработки эстонского сланца 74
2. Изучение канцерогенного действия сланцевых смол 88
3. Обсуждение результатов опытов 115

Заключение 126

Глава IV. Канцерогенное действие основных товарных продуктов, получаемых из эстонских сланцевых смол 129

1. Краткая характеристика и перспективы товарной продукции эстонской сланцеперерабатывающей промышленности 130
2. Изучение канцерогенного действия товарных сланцепродуктов . . . 133
3. Канцерогенное действие различных разведений камерной смолы . . 152
4. Обсуждение результатов опытов 161

Заключение 184

Глава V. Канцерогенное действие некоторых фракций сланцевой камерной смолы 186

1. Получение фракций путем повторного хроматографирования . . . 189
2. Смазывание кожи белых мышей фракциями камерной смолы . . . 192
3. Смазывание кожи кроликов 205
4. Внутримышечное введение фракций белым мышам 208
5. Обсуждение результатов опытов 214

Заключение 232

Глава VI. Канцерогенное действие сажи эстонского сланца 234

1. Общие сведения 234
2. Материал и методика 242
3. Результаты опытов 243
Заключение 249

Глава VII. Теоретические основы профилактики рака, вызываемого канцерогенными агентами 251
1. Этиология 255
2. Патогенез 266
Заключение 274

Глава VIII. Пути предупреждения канцерогенного действия продуктов переработки эстонского сланца 276

1. Обоснование профилактических мероприятий 277
2. Предупреждение канцерогенного действия продуктов переработки эстонского сланца 280

Глава IX. Общее заключение и выводы 300

Выводы 312
Литература 316
Eesti põlevkivitöötlemise toodete kantserogeenne toime. *Resümee* . . . 340
The Cancerogenic Effect of Estonian Oil-Shale Processing Products. *Summary* 345
Иллюстрации . . . . . I—LII

Павел Александрович Боговский
КАНЦЕРОГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ
ПРОДУКТОВ ПЕРЕРАБОТКИ
ЭСТОНСКОГО СЛАНЦА
На русском, эстонском и английском языках
Редакционно-издательский совет
Академии наук Эстонской ССР
Таллин, ул. Кохту, 6

*

Редактор РИСО А. Севастьянов
Технический редактор Э. Тоомсалу

Сдано в набор 9 IX 1960. Подписано к печати 3 V 1961. Бумага 60×90, 1/16. Печатных листов 22+27 вклеек. Учетно-издательских листов 27, 11. Тираж 800. МВ-03543. Заказ № 3160.

Типография «Юхисэлу», Таллин,
ул. Пикк, 40/42.
Цена 2 руб. 16 коп.

Замеченные опечатки

Страница	Строка	Напечатано	Следует читать	По чьей вине
74	8—9 снизу (схема)	Пиробитум ↑ Крекинг	Пиробитум ↓ Крекинг	корректора
190	13 сверху (схема)	Фракция 3 (38,6 г)	Фракция 3 (36,8 г)	автора

ИЛЛЮСТРАЦИИ



Рис. 19 — Папилломы кожи. 5%-ное разведение камерной смолы в вазелине.



Рис. 20 — Рак и папилломы кожи. Валикообразный край вокруг изъязвленной раковой опухоли. Камерная смола.



Рис. 21 — Ороговевающий плоскоклеточный рак. Мышь № 852. Котельное топливо.



Рис. 22 — Ороговевающий плоскоклеточный рак с резким ороговением (кожный рог). Мышь № 852. Котельное топливо.



Рис. 23 — Веретенообразноклеточная цитобластома с переходом в плоскоклеточный рак. Резкое ороговение. Мышь № 853. Котельное топливо.



Рис. 24 — Веретенообразноклеточная цитобластома (с множественными метастазами во внутренних органах). Мышь № 851. Котельное топливо.

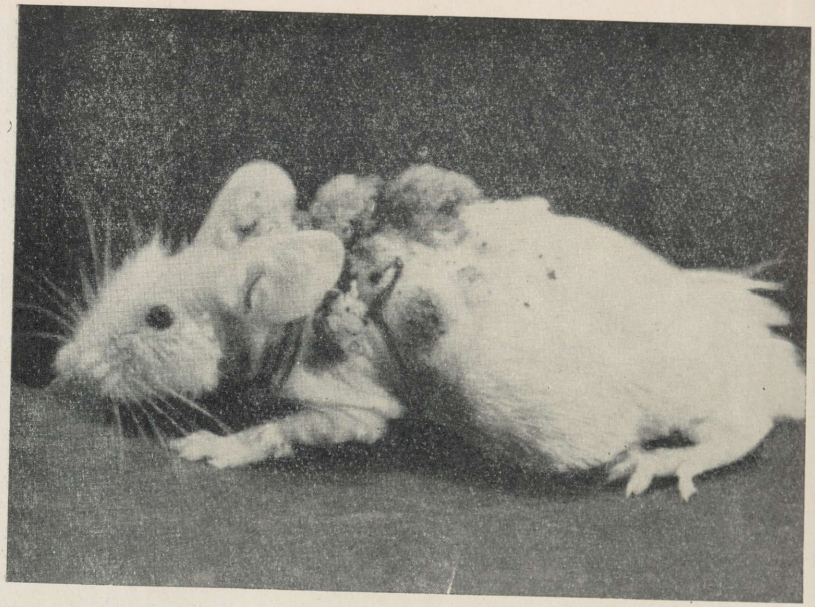


Рис. 25 — Множественные папилломы и раковая опухоль (на левом боку). Обесфеноленная камерная смола.

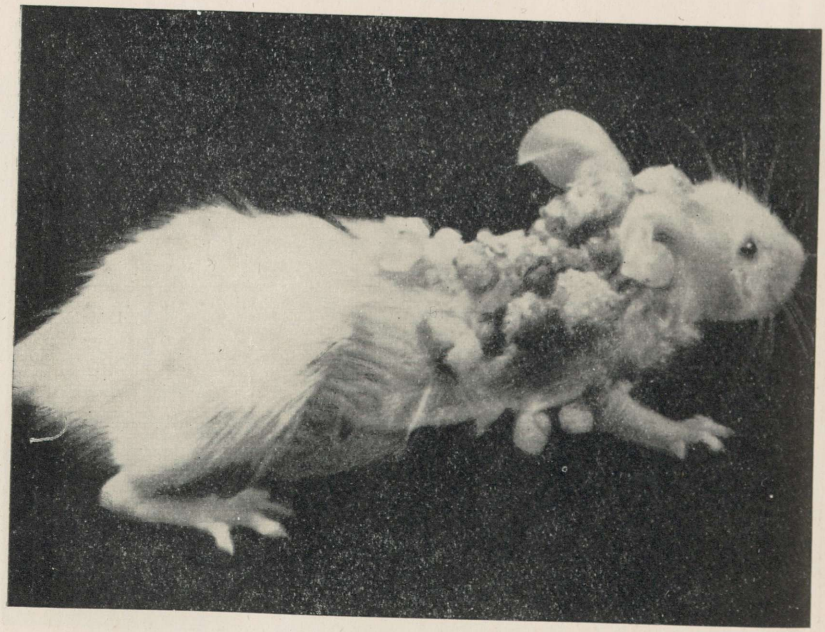


Рис. 26 — Множественные папилломы. 10%-ное разведение камерной смолы в вазелине.

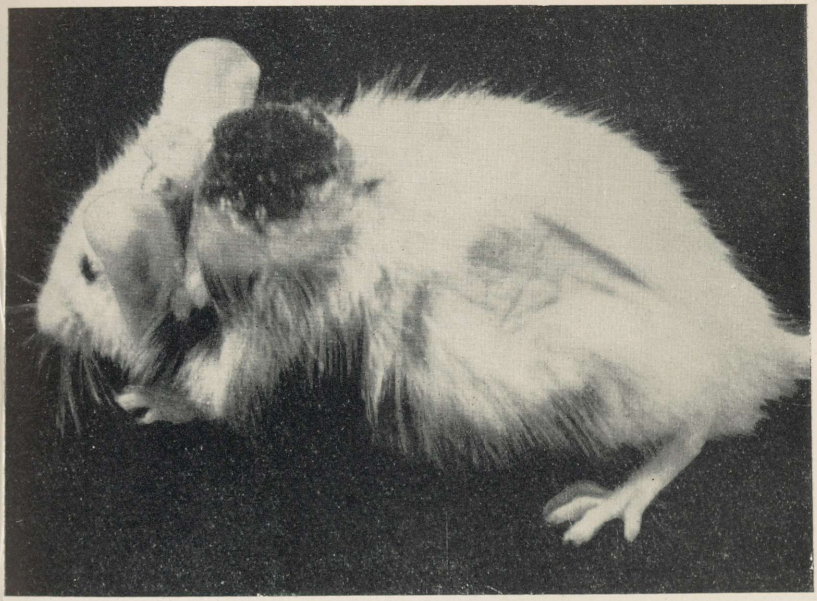


Рис. 27 — Изъязвленная раковая опухоль с валикообразным краем. 10%-ное разведение камерной смолы в вазелине.



Рис. 28 — Множественные опухоли кожи. 15%-ное разведение камерной смолы в вазелине.



Рис. 29 — Множественные опухоли кожи. 20%-ное разведение камерной смолы в вазелине.



Рис. 30 — Рак кожи с изъязвлением и распадом. 20%-ное разведение камерной смолы в вазелине.

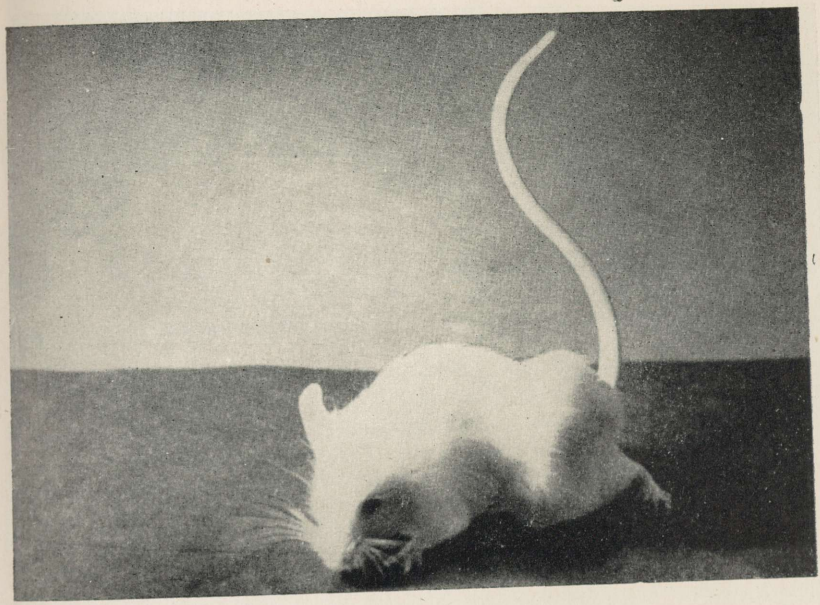


Рис. 31 — Опухоль в области левого бедра, возникшая при внутримышечном введении фракции № 6 камерной смолы.

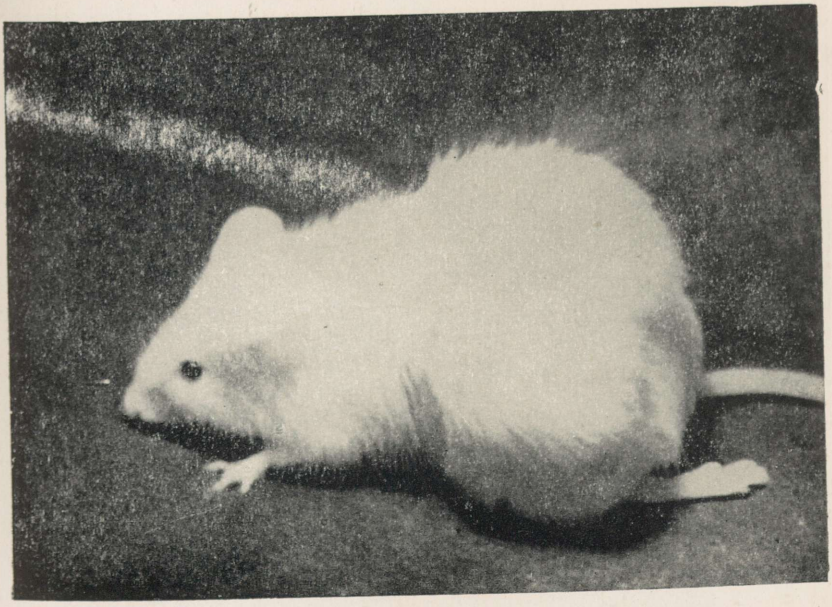


Рис. 32 — Опухоль в области левого бедра и перелом левого бедра, возникшие при внутримышечном введении фракции № 7 камерной смолы.



Рис. 33 — Опухоль в области левого бедра, возникшая при внутримышечном введении фракции № 7 камерной смолы (на вскрытии).

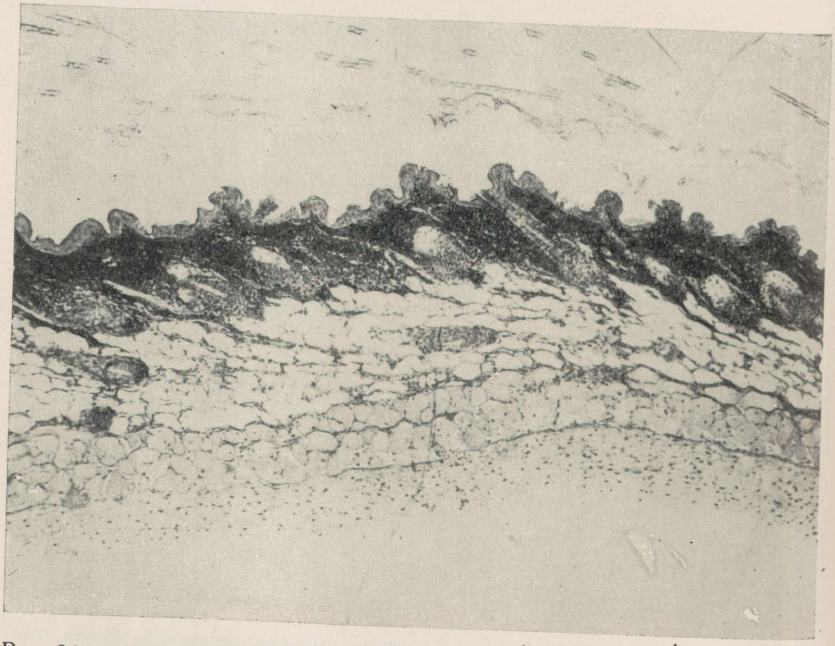


Рис. 34 — Нормальная кожа мыши № 860. Контроль. (Увелич. в 70 раз).

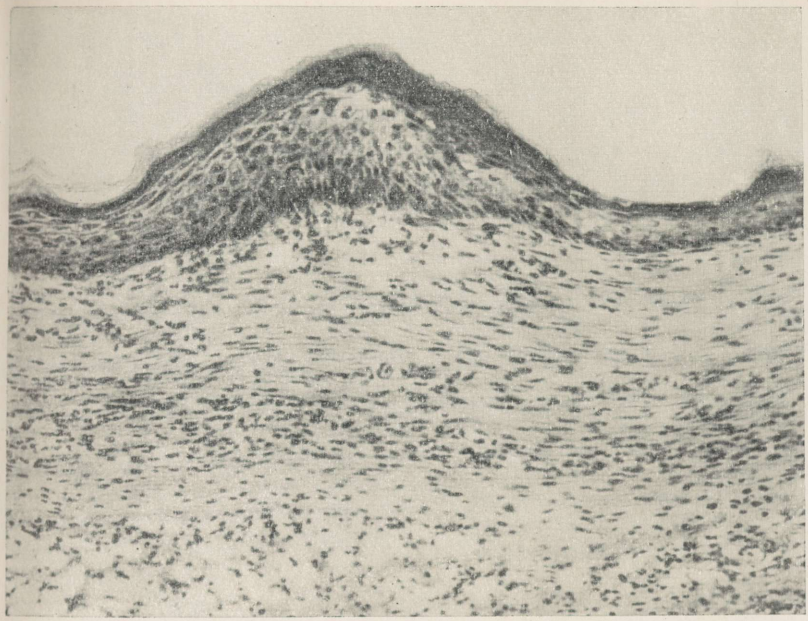


Рис. 35 — Очаговое утолщение диффузно гиперплазированного эпидермиса и склероз собственно кожи у мыши № 1104. Остаточный битум. (Увелич. в 120 раз).

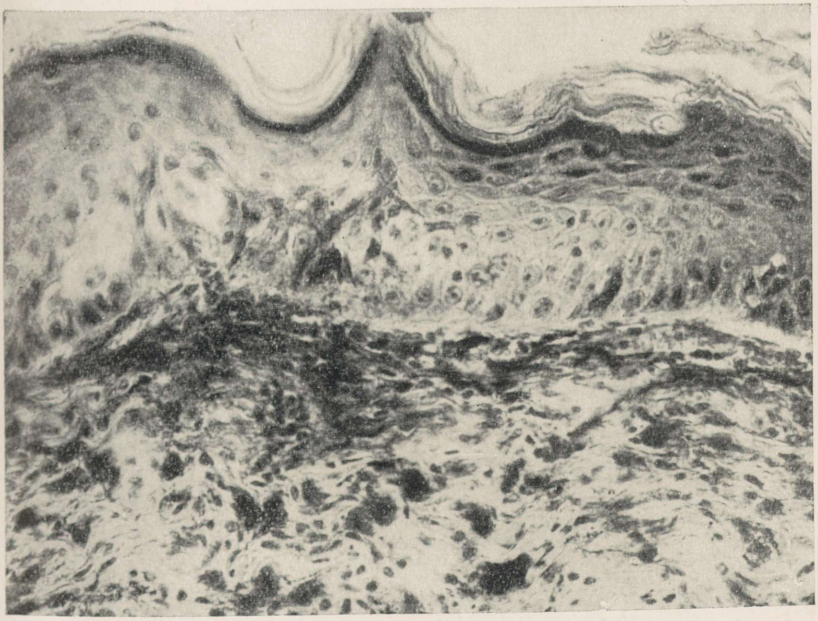


Рис. 36 — Гиперплазия, дегенеративные изменения и атипизм эпидермальных клеток у мыши № 25. Камерная смола. (Увелич. в 300 раз).

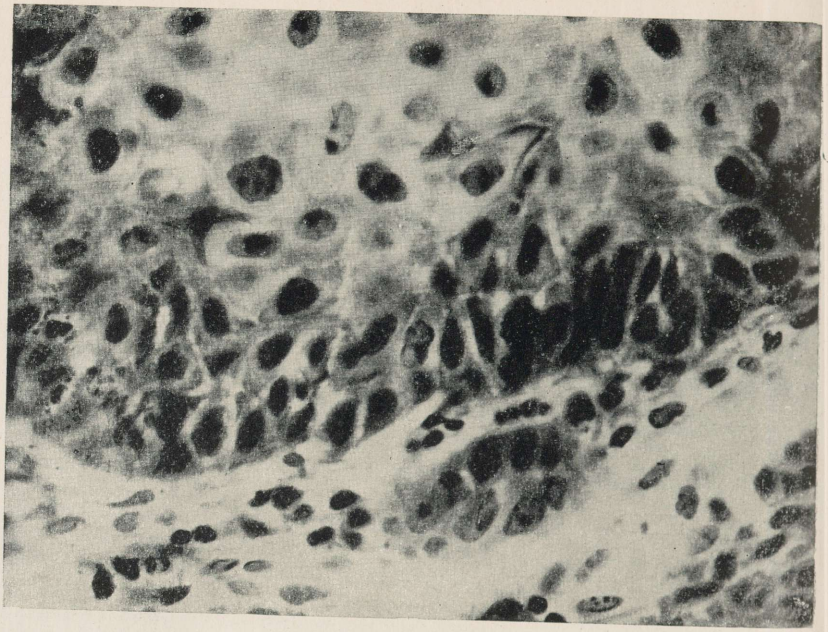


Рис. 37 — Гиперпластические, атипичные и некротические клетки в утолщенном эпидермисе. Камерная смола. (Увелич. в 700 раз).



Рис. 38 — Очаговая гиперплазия эпидермиса у мыши № 1873. Фракция № 3 камерной смолы. (Увелич. в 75 раз).

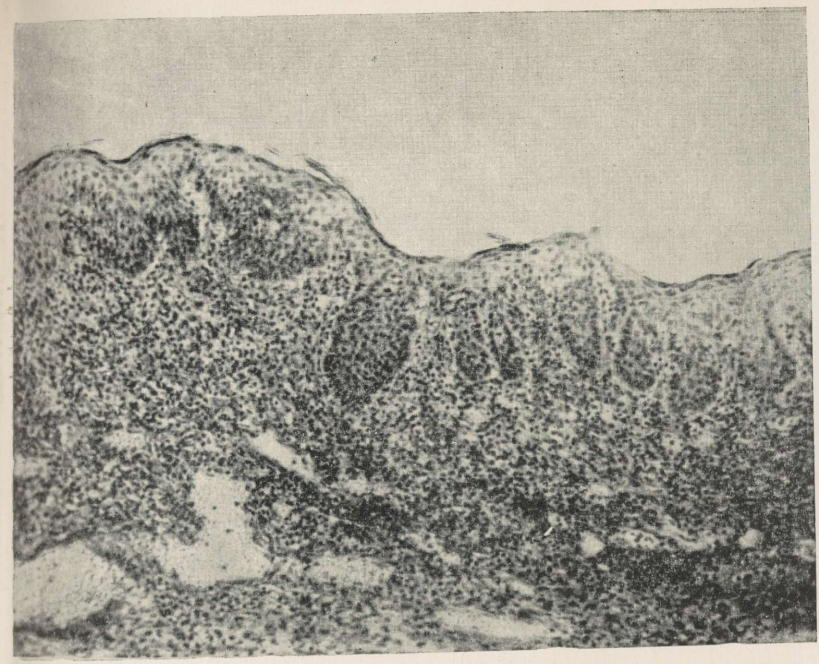


Рис. 39 — Гиперплазия эпидермиса в виде акантоза у мыши № 831. Котельное топливо. (Увелич. в 120 раз).



Рис. 40 — Очаговая гиперплазия эпидермиса у мыши № 1416. 15%-ное разведсние камерной смолы в вазелине. (Увелич. в 100 раз).



Рис. 41 — Атипическое разрастание эпидермиса в глубь кожи на краю язвы и равномерная гиперплазия эпидермиса у мыши № 810. Котельное топливо. (Увелич. в 75 раз).

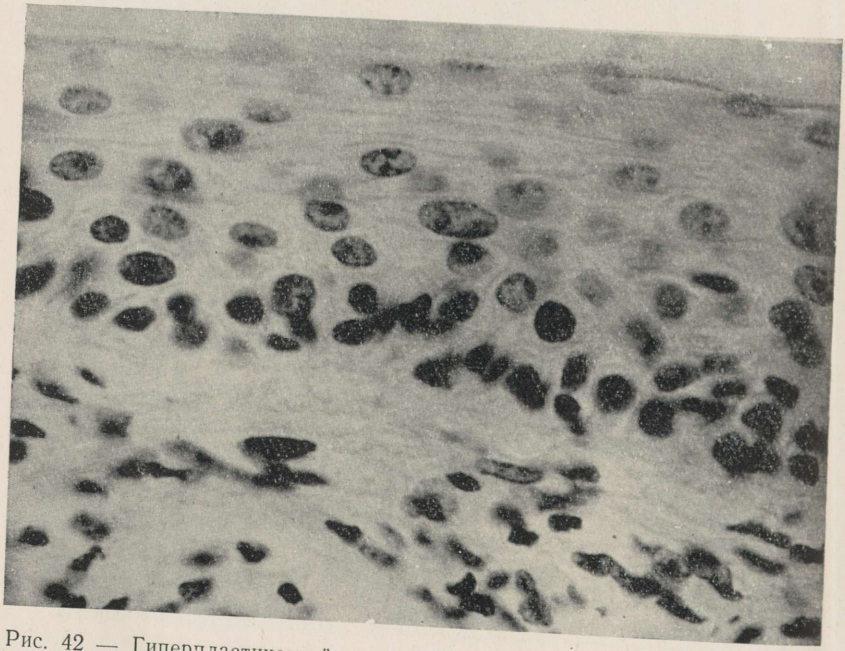


Рис. 42 — Гиперпластический эпидермис. Неоднородность величины и содержания дезоксирибонуклеиновой кислоты ядер эпидермальных клеток. Обесфеноленная камерная смола. Окраска по Фёльгену. (Увелич. в 750 раз).

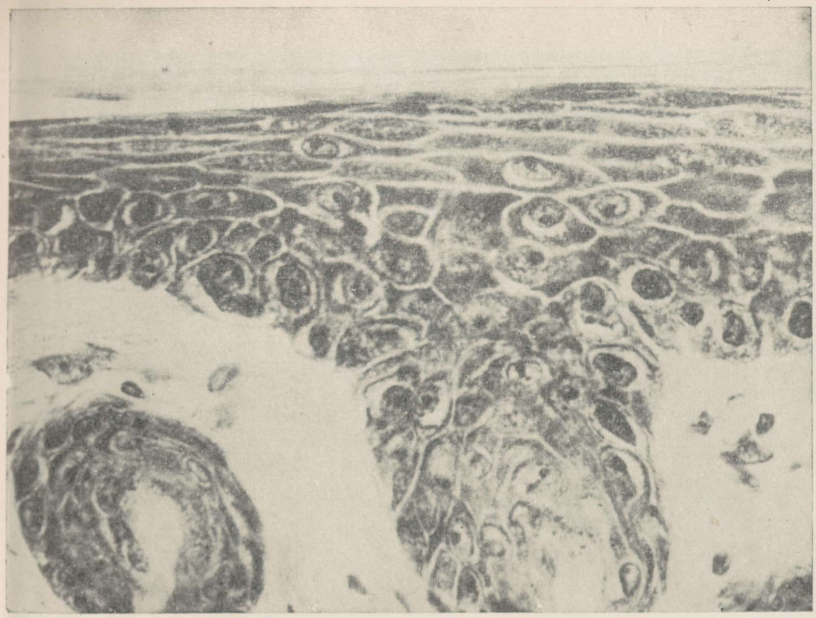


Рис. 43 — Гиперпластический эпидермис. Обесфеноленная камерная смола. Окраска по Брашэ. (Увелич. в 750 раз).

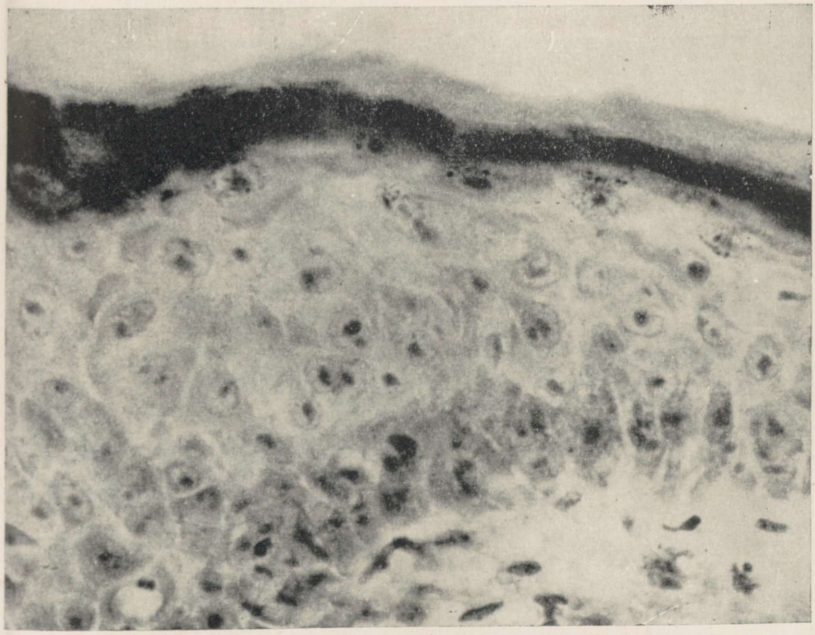


Рис. 44 — Гиперпластический эпидермис. Неравномерное увеличение ядрышек. Мышь № 354. Камерная смола. Окраска по Ван Гизону. (Увелич. в 700 раз).



Рис. 45 — Начальная стадия развития простой папилломы с резким ороговением у мыши № 37. Камерная смола. (Увелич. в 75 раз).

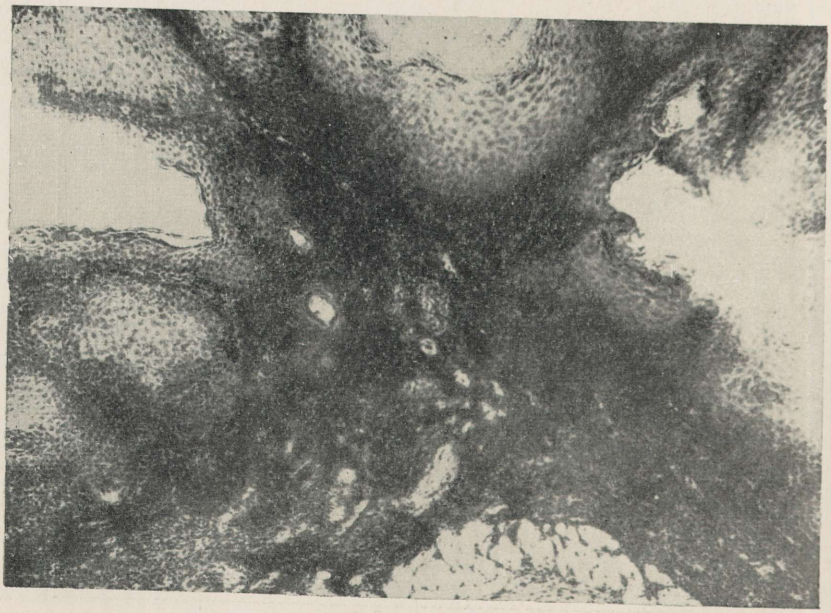


Рис. 46 — Простая папиллома с толстым слоем эпителия у мыши № 856. Котельное топливо. (Увелич. в 75 раз).



Рис. 47 — Отростки папилломы с нежной стромой, тонким эпителием и резким ороговением у мыши № 1090. Остаточный битум. (Увелич. в 75 раз).



Рис. 48 — Начальная стадия развития папилломы с широким основанием у мыши № 810. Котельное топливо. (Увелич. в 75 раз).



Рис. 49 — Край папилломы с широким основанием у мыши № 1814. Фракция № 8 камерной смолы. (Увелич. в 75 раз).



Рис. 50 — Папиллома с широким основанием и начинающее врастание эпителия в глубь кожи у мыши № 1546. 20%-ное разведение камерной смолы в вазелине. (Увелич. в 70 раз).



Рис. 51 — Папиллома у кролика № 1951. Фракция № 5 камерной смолы. Окраска гематоксилином и эозином. (Увелич. в 75 раз).

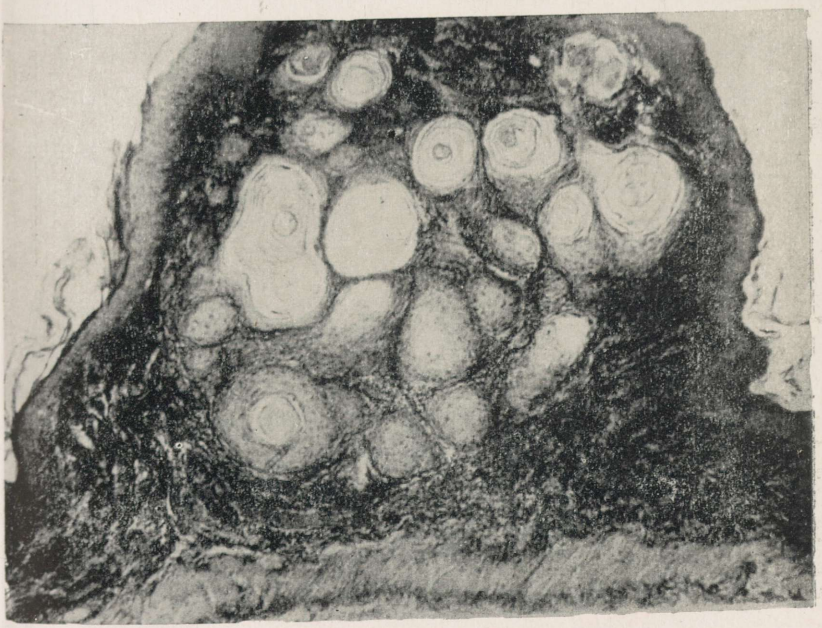


Рис. 52 — Доброкачественное разрастание плоского эпителия под эпидермисом (канкройд) у мыши № 1371. 10%-ное разведение камерной смолы в вазелине. (Увелич. в 70 раз).

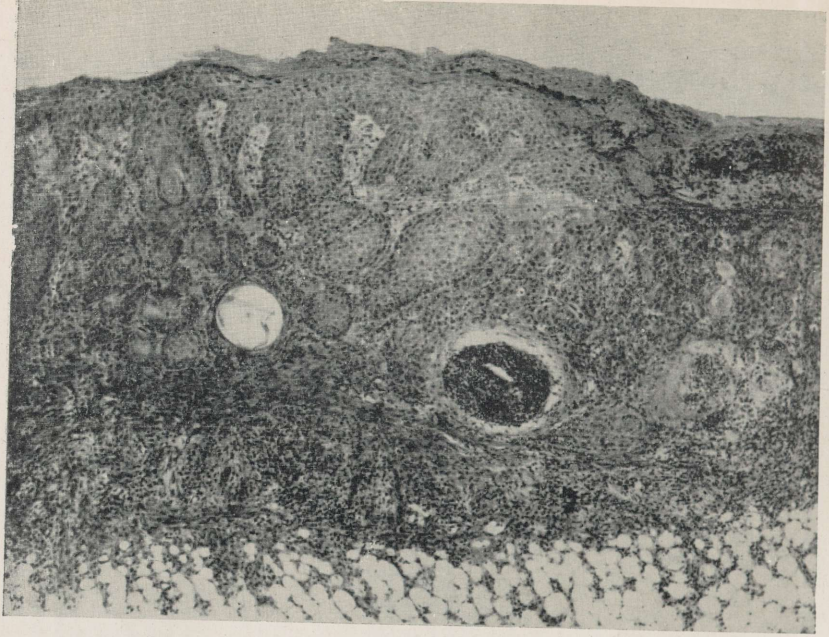


Рис. 53 — Начинающийся рак. Очаги плоскоклеточного рака не достигают кожной мышцы (внизу) у мыши № 1834. Смесь фракций № 4 и № 6 камерной смолы. (Увелич. в 70 раз).



Рис. 54 — Начинающийся рак. Типичная для плоскоклеточного рака ткань не достигает кожной мышцы (светлой полосы по середине) у мыши № 1572. 20%-ное разведение камерной смолы в вазелине. (Увелич. в 75 раз).

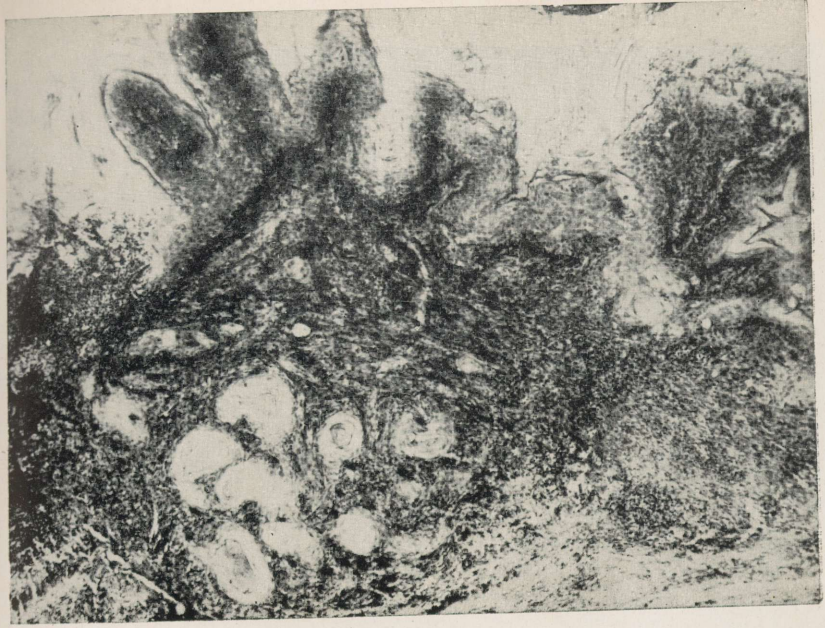


Рис. 55 — Начинающийся рак. Очаг плоскоклеточного рака в собственно коже, не прорастающий кожную мышцу у мыши № 158. Генераторная смола. (Увелич. в 75 раз).

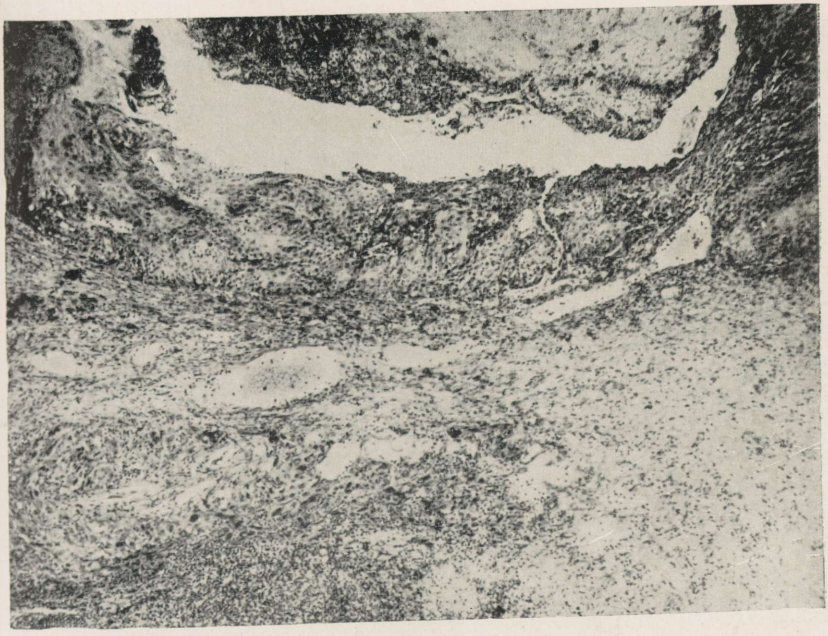


Рис. 56 — Интраэпидермальное разрастание раковой ткани (так называемый рак «in situ») у мыши № 57. Камерная смола. (Увелич. в 75 раз).

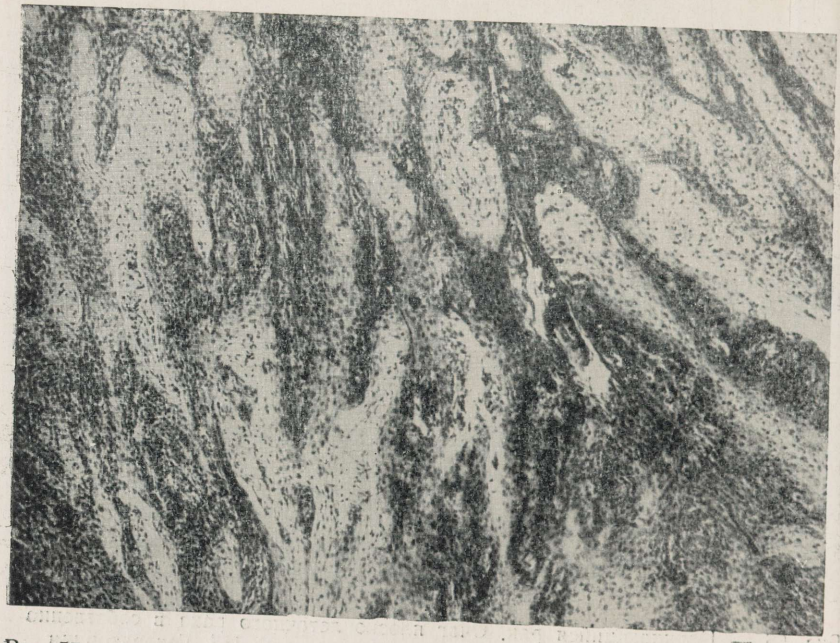


Рис. 57 — Ороговевающий плоскоклеточный рак у мыши № 847: Котельное топливо. (Увелич. в 75 раз).

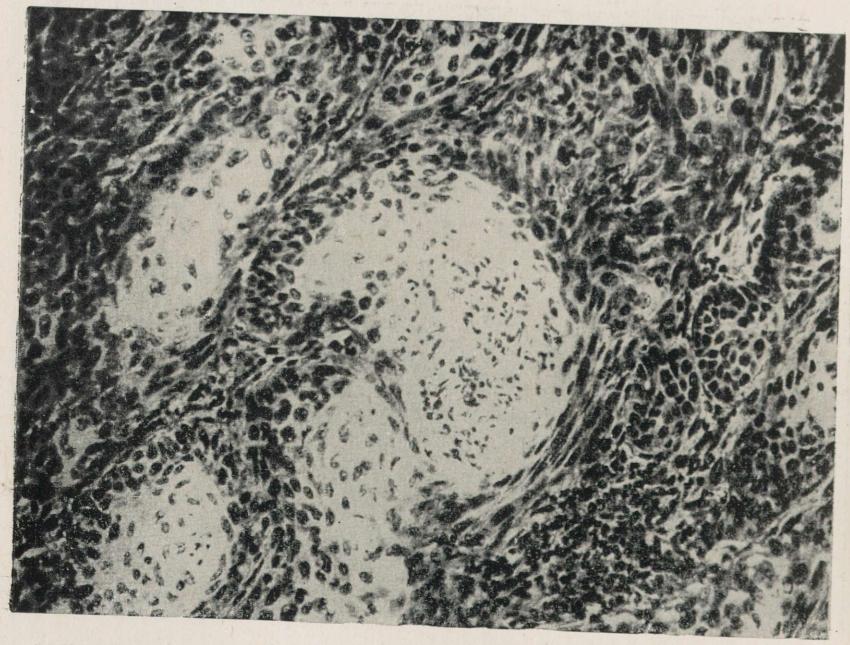


Рис. 58 — То же, что на рис. 64. (Увелич. в 210 раз).

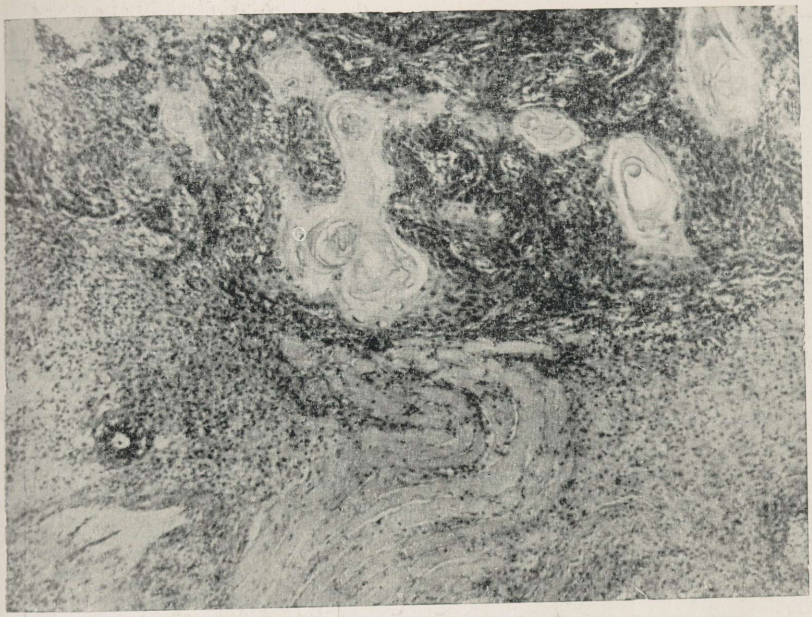


Рис. 59 — Ороговевающий плоскоклеточный рак (врастание в кожную мышцу) у мыши № 1165. Обесфеноленная камерная смола. (Увелич. в 75 раз).



Рис. 60 — Переход эпидермиса в очаг неороговевающего плоскоклеточного рака у мыши № 1176. Обесфеноленная камерная смола. (Увелич. в 75 раз).

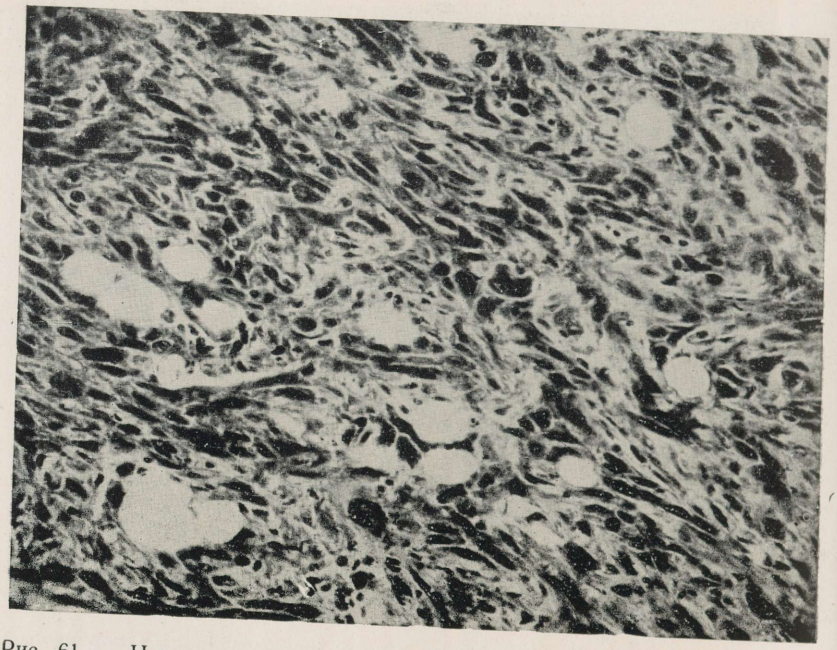


Рис. 61 — Неороговевающий плоскоклеточный рак с резким атипизмом клеток у мыши № 880. Шпалопропиточное масло. (Увелич. в 220 раз).

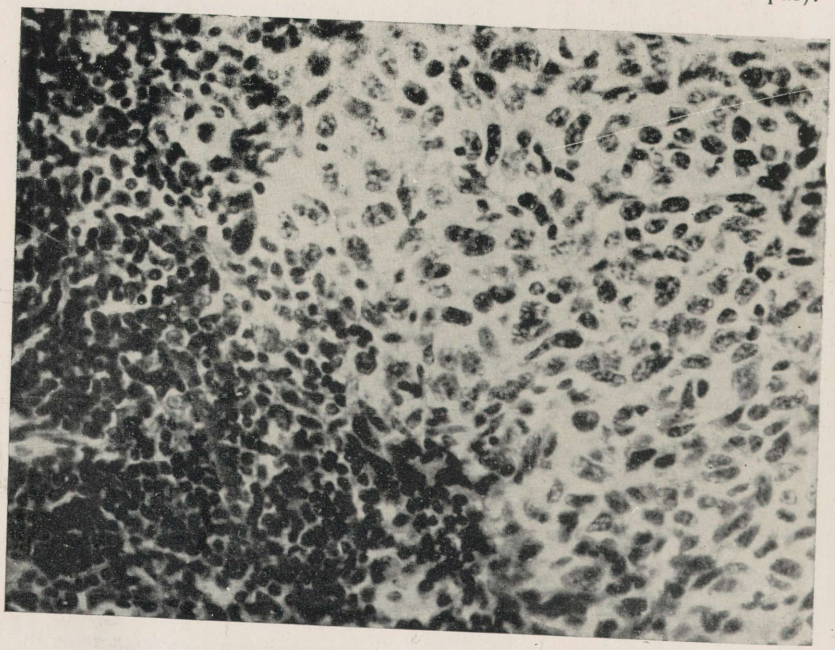


Рис. 62 — Метастаз в лимфатический узел неороговевающего плоскоклеточного рака у мыши № 879. Шпалопропиточное масло. (Увелич. в 220 раз).

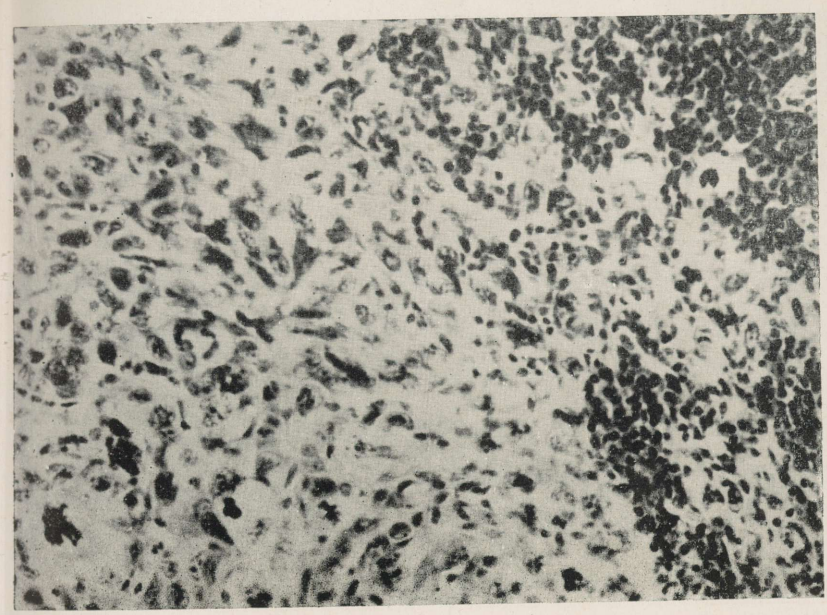


Рис. 63 — Метастаз в лимфатический узел неороговевающего плоскоклеточного рака (митоз в левом нижнем углу) у мыши № 1172. Обесфененная камерная смола. (Увелич. в 220 раз).

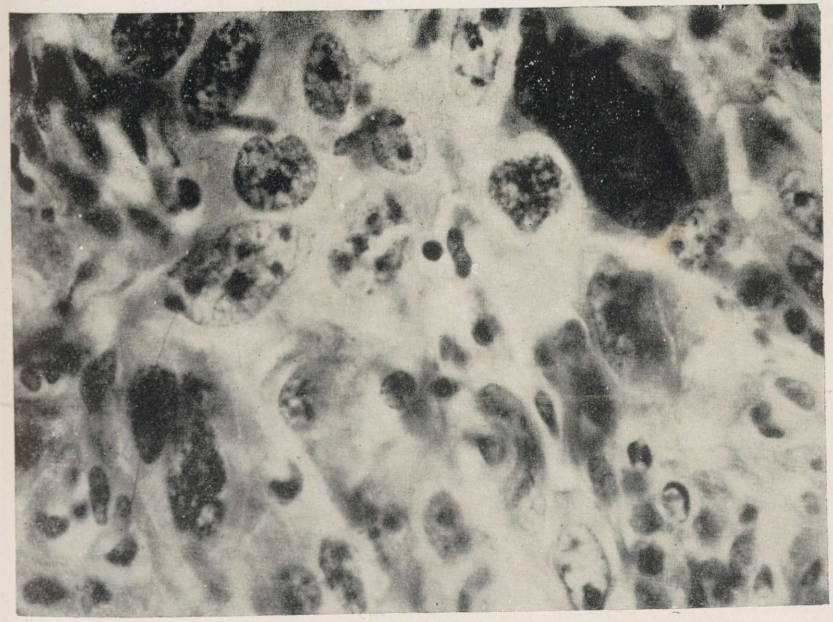


Рис 64 — Атипизм раковых клеток у мыши № 75. Камерная смола. (Увелич. в 660 раз).

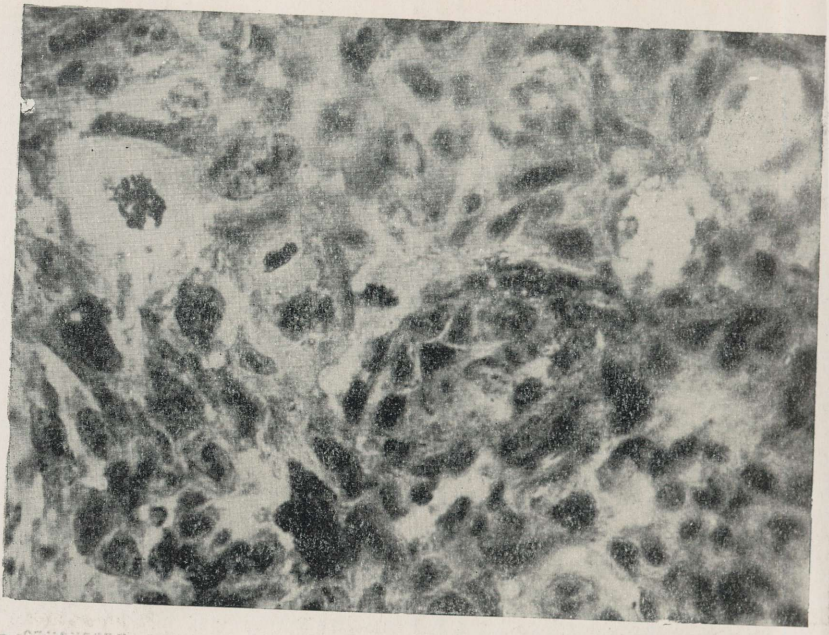


Рис. 65 — Атипизм и митозы раковых клеток у мыши № 2112. Бензольный экстракт сланцевой сажи. (Увелич. в 400 раз).

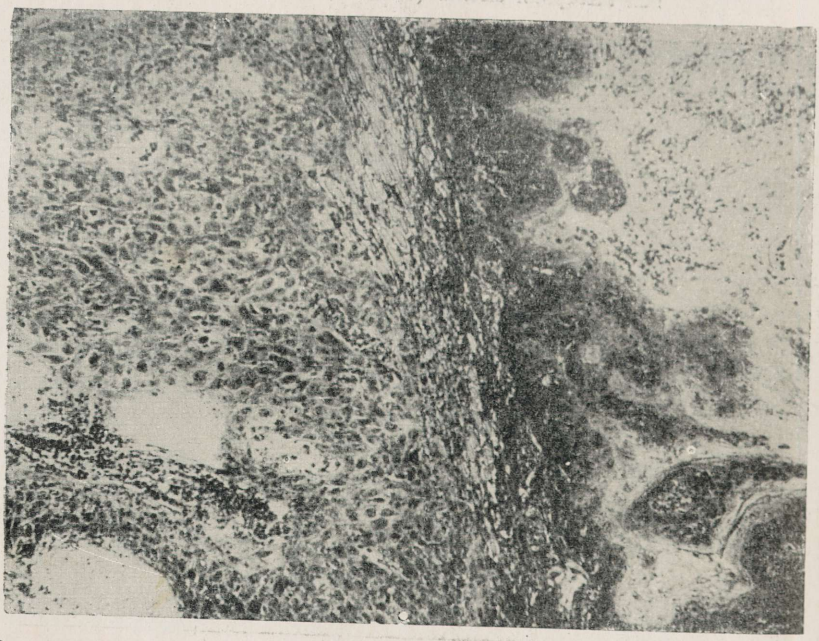


Рис. 66 — Граница между очагами ороговевающего (справа) и неороговевающего (слева) плоскоклеточного рака у мыши № 1428. 15%-ное разведение камерной смолы в вазелине. (Увелич. в 120 раз).

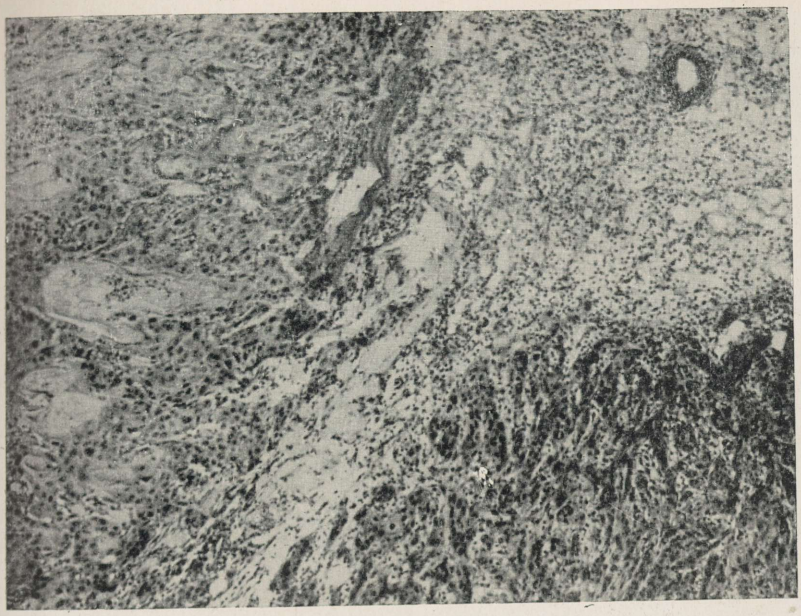


Рис. 67 — Граница между очагами ороговевающего (слева) и неороговевающего (справа) плоскоклеточного рака у мыши № 1829. Смесь фракций № 4 и № 6 камерной смолы. (Увелич. в 75 раз).



Рис. 68 — Метастаз плоскоклеточного рака в лимфатическом узле, имеющий, как и первичный очаг, очаги ороговевающего (слева) и неороговевающего (справа) типа у той же мыши № 1829 (см. рис. № 67). (Увелич. в 75 раз).

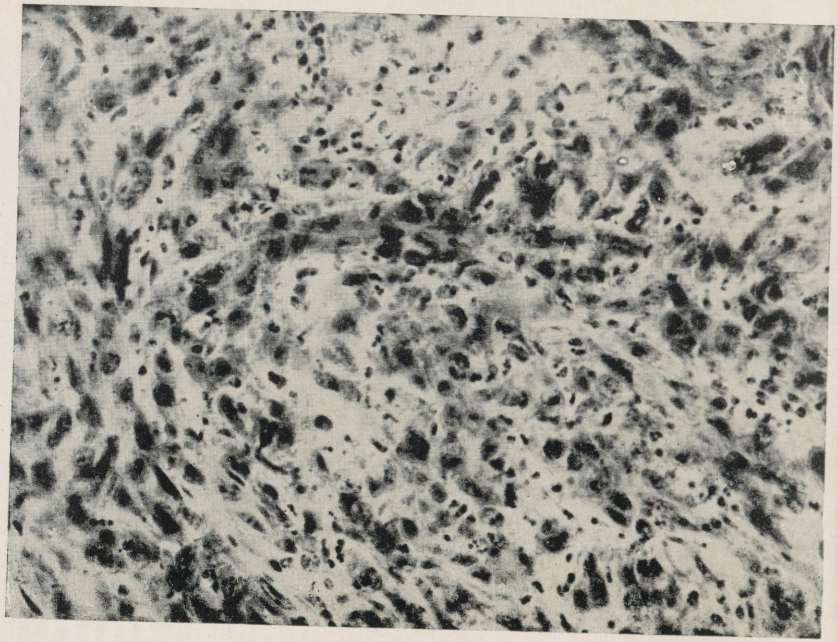


Рис. 69 — Ткань плоскоклеточного ороговевающего рака у мыши № 34. Камерная смола. (Увелич. в 220 раз).

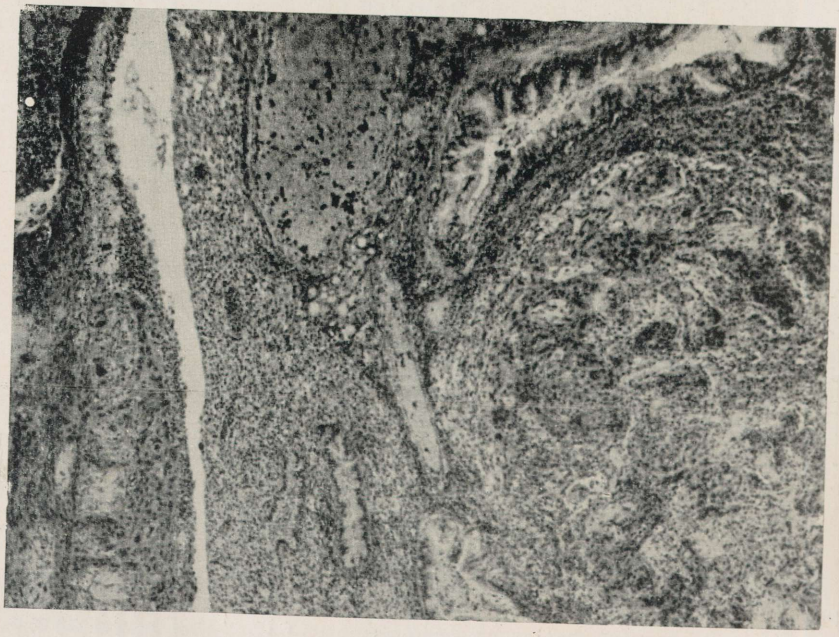


Рис. 70 — Метастаз рака в легкое у мыши № 34 (см. предыдущий рис.). (Увелич. в 75 раз).

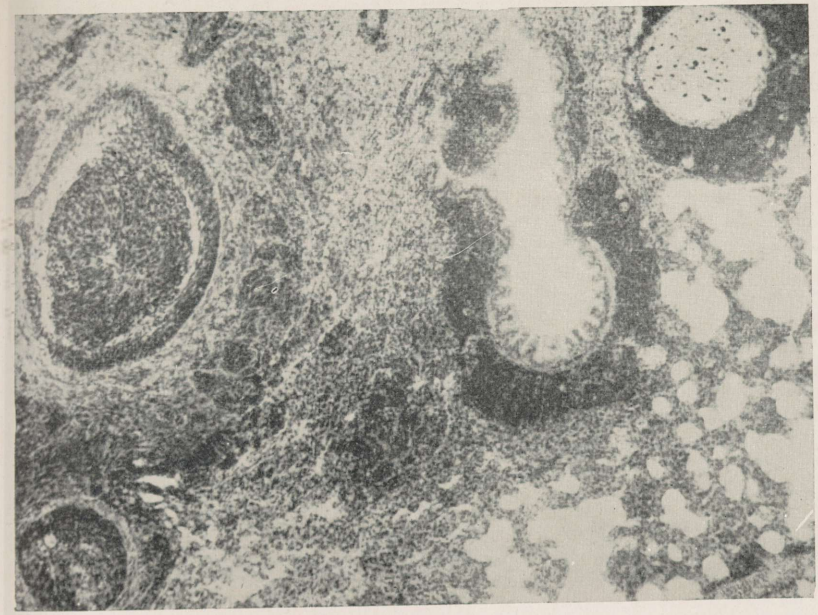


Рис. 71 — Метастаз неороговевающего плоскоклеточного рака в легкое у мыши № 1188. Обесфеноленная камерная смола. (Увелич. в 75 раз).

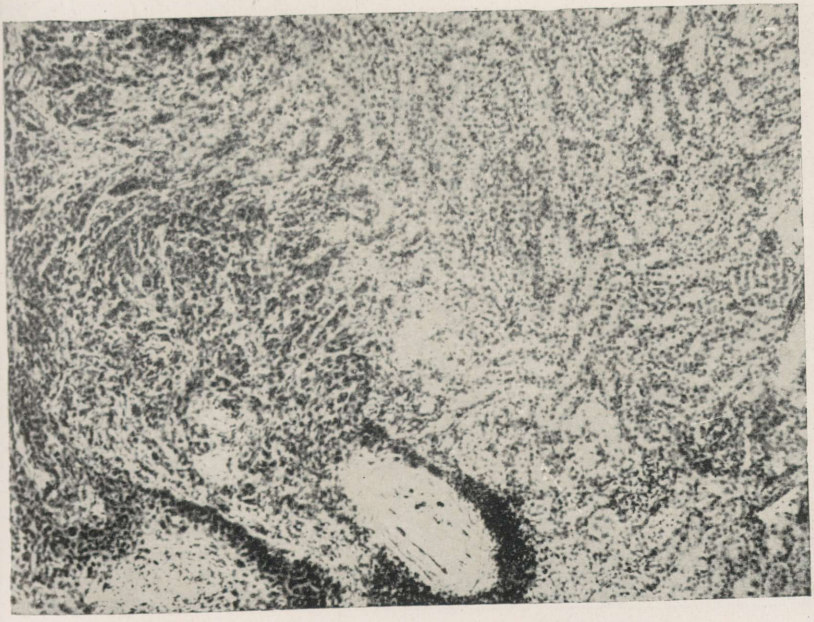


Рис. 72 — Метастаз в почку у мыши № 1188 (см. предыдущий рис.). (Увелич. в 75 раз).



Рис. 73 — Метастаз ороговевающего плоскоклеточного рака в легкое у мыши № 1383. 10%-ное разведение камерной смолы в вазелине. (Увелич. в 75 раз).

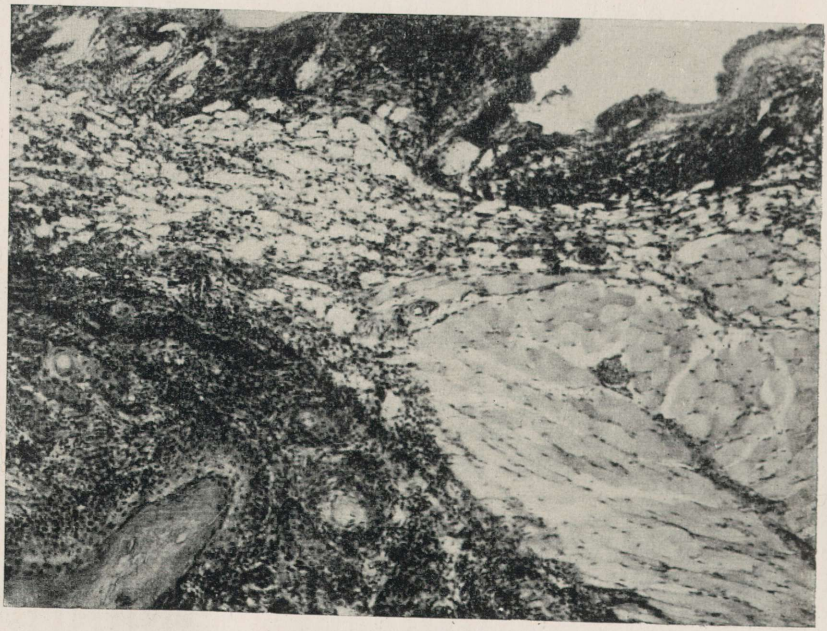


Рис. 74 — Очаг ороговевающего плоскоклеточного рака оттесняет кожную мышцу, разрастаясь под кожей у мыши № 1831. Смесь фракций № 4 и № 6 камерной смолы. (Увелич. в 75 раз).

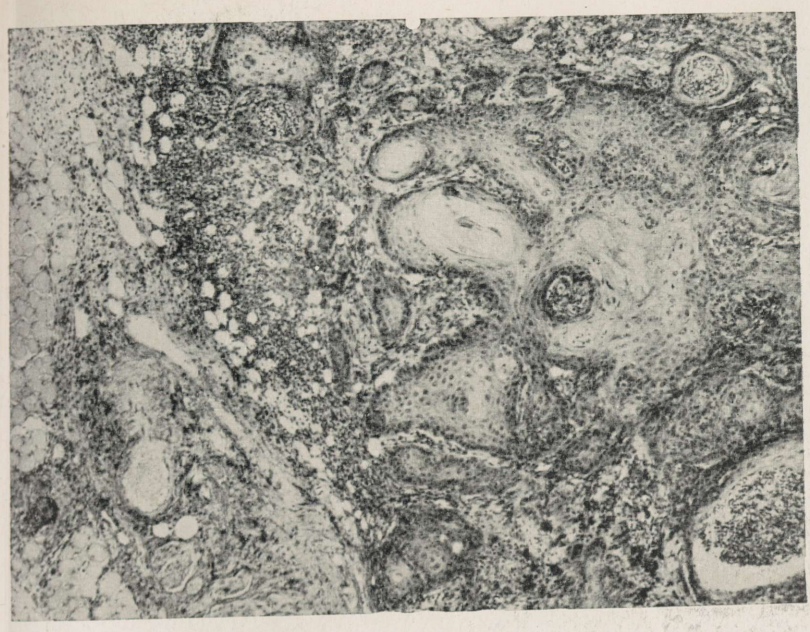


Рис. 75 — Маленький очаг ороговевающего плоскоклеточного рака врастает в кожную мышцу (на левом краю снимка) у мыши № 1682. Фракция № 5 камерной смолы. (Увелич. в 75 раз).

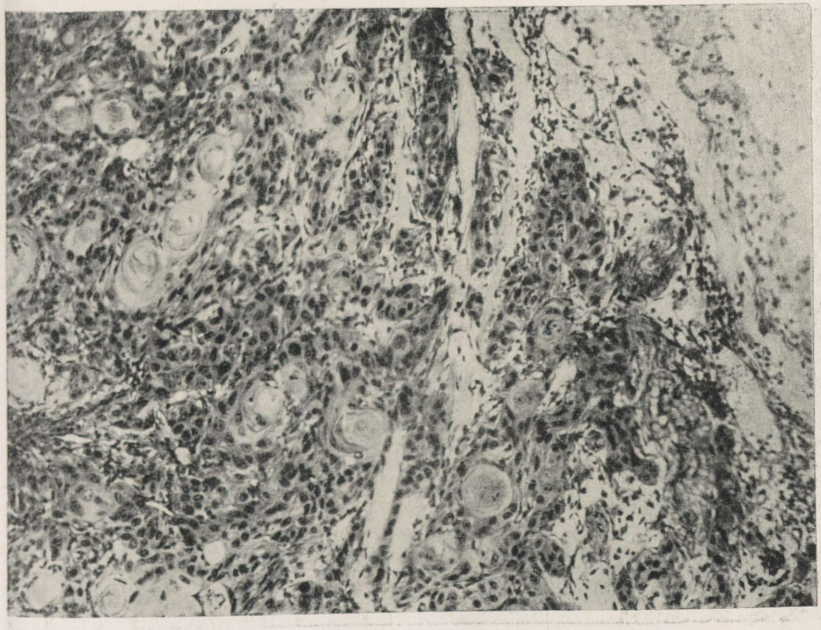


Рис. 76 — Ороговевающий плоскоклеточный рак врастает между волокнами кожной мышцы, разрушая ее, у мыши № 1830. Смесь фракций № 4 и № 6 камерной смолы. (Увелич. в 120 раз).

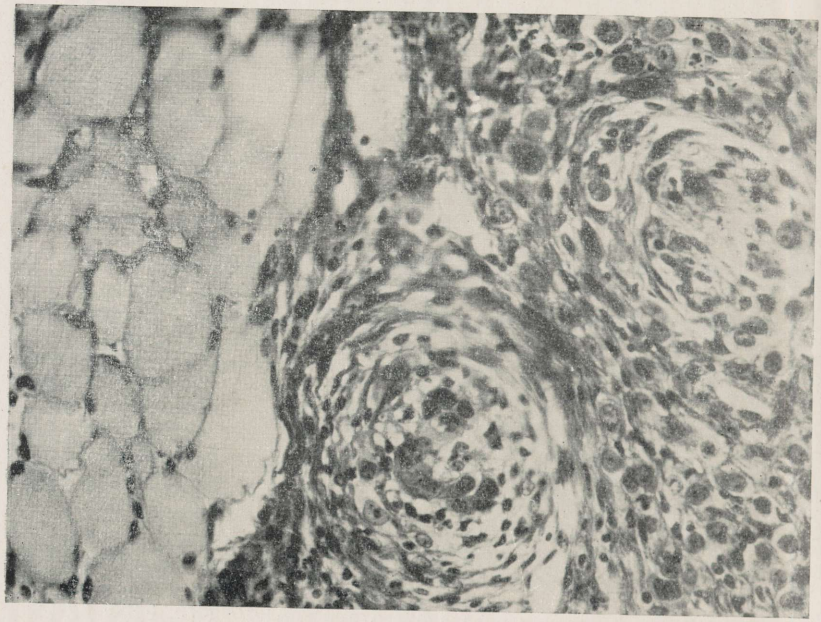


Рис. 77 — Раковые клетки растут внутри нервного ствола у мыши № 1664. Фракция № 5 камерной смолы. (Увелич. в 220 раз).

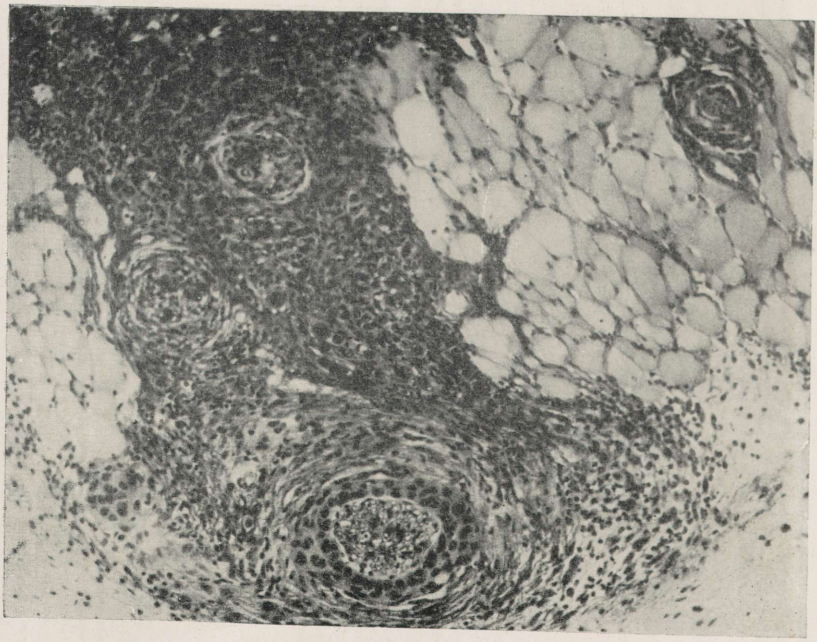


Рис. 78 — Раковая ткань растет периневрально у той же мыши № 1664 (см. предыдущий рис.). (Увелич. в 120 раз.).

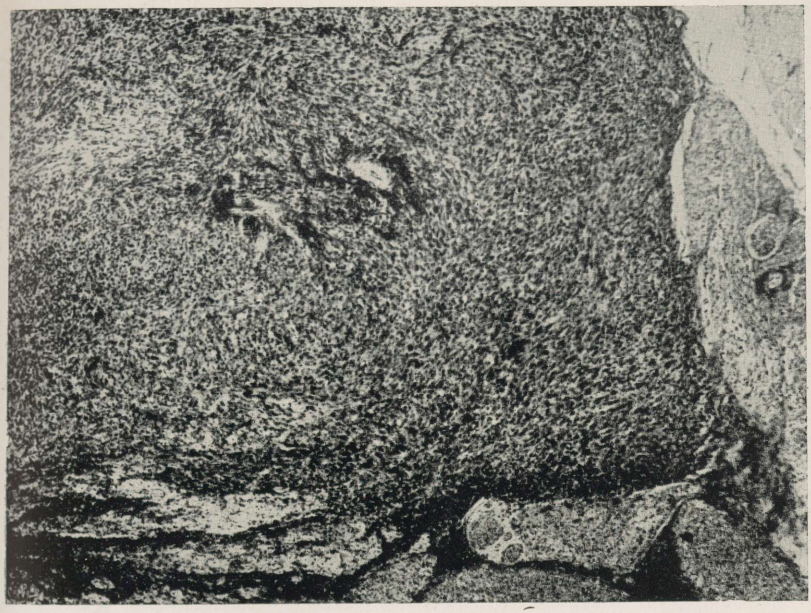


Рис. 79 — Веретенообразноклеточная цитобластома (первичный очаг) у мыши № 851. Котельное топливо. (Увелич. в 75 раз).

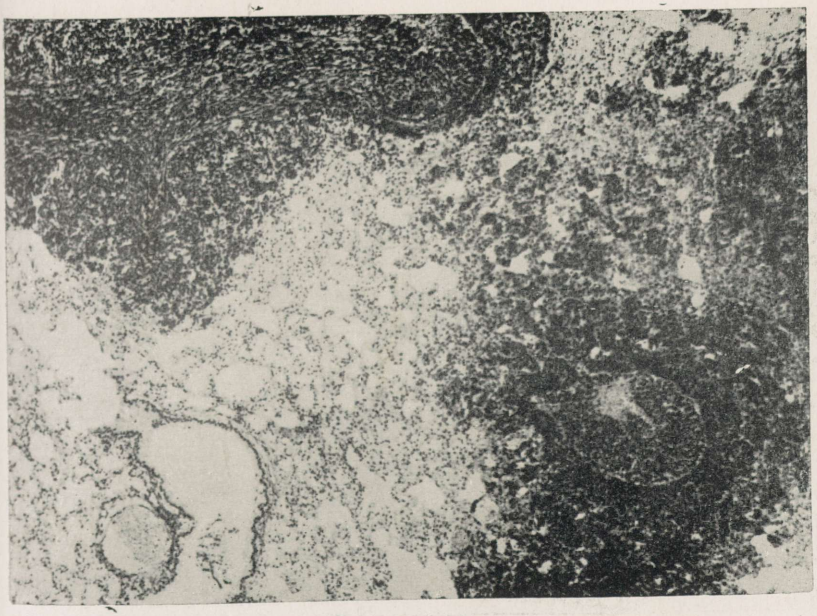


Рис. 80 — Метастаз веретенообразноклеточной цитобластомы в легкое у мыши № 851. Котельное топливо. (Увелич. в 75 раз).

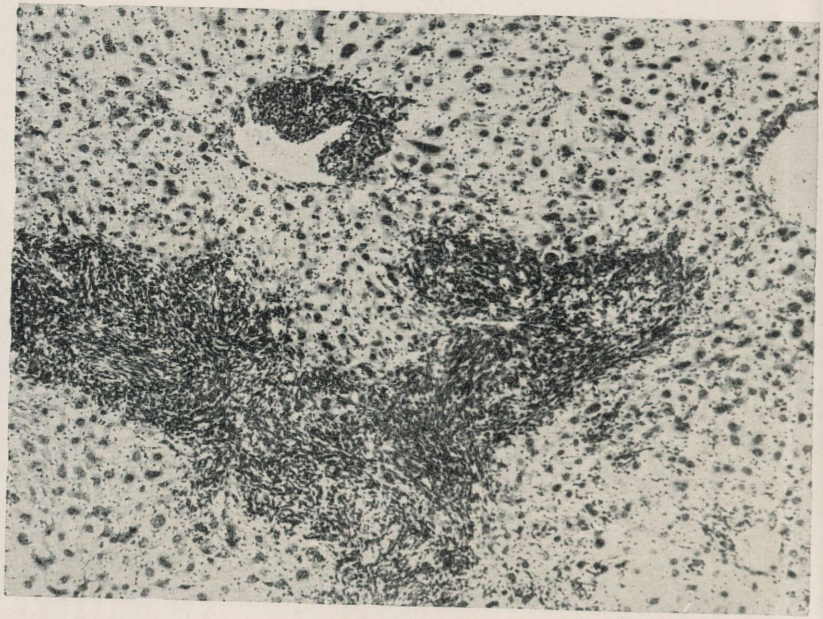


Рис. 81 — Метастаз веретенообразноклеточной цитобластомы в печень у мыши № 851. Котельное топливо. (Увелич. в 75 раз).

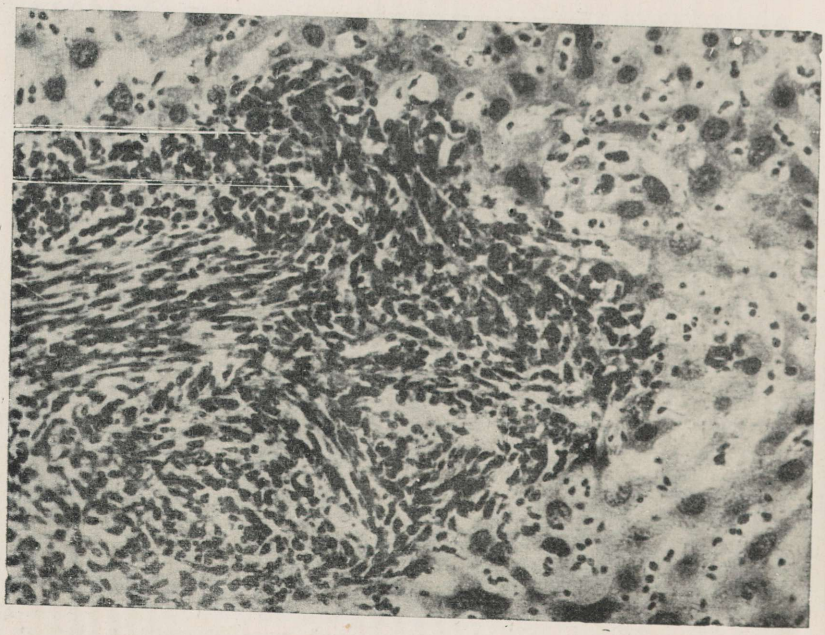


Рис. 82 — То же, что на рис. 81. (Увелич. в 220 раз),



Рис. 83 — Метастаз веретенообразноклеточной цитобластомы в лимфатический узел у мыши № 851. Котельное топливо. (Увелич. в 75 раз).

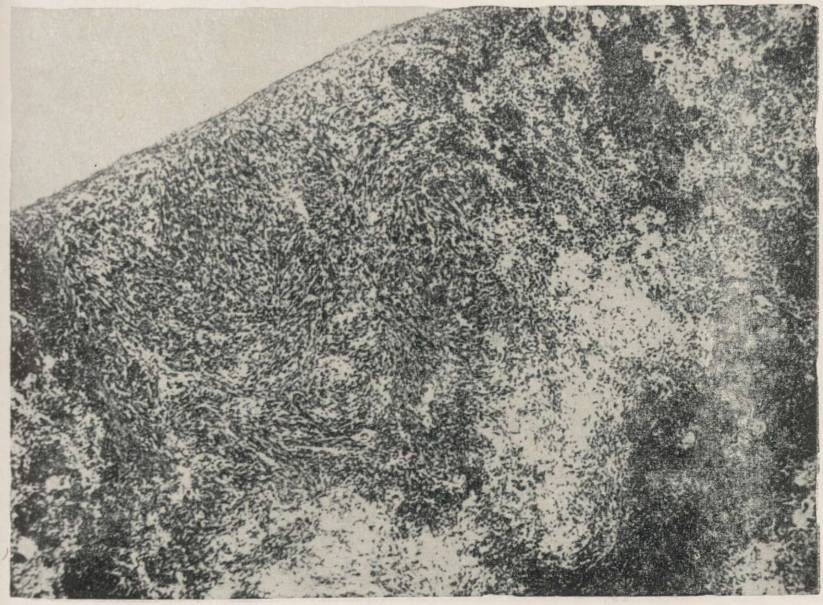


Рис. 84 — Метастаз веретенообразноклеточной цитобластомы в селезенку и амилоидоз селезенки у мыши № 851. Котельное топливо. (Увелич. в 75 раз).

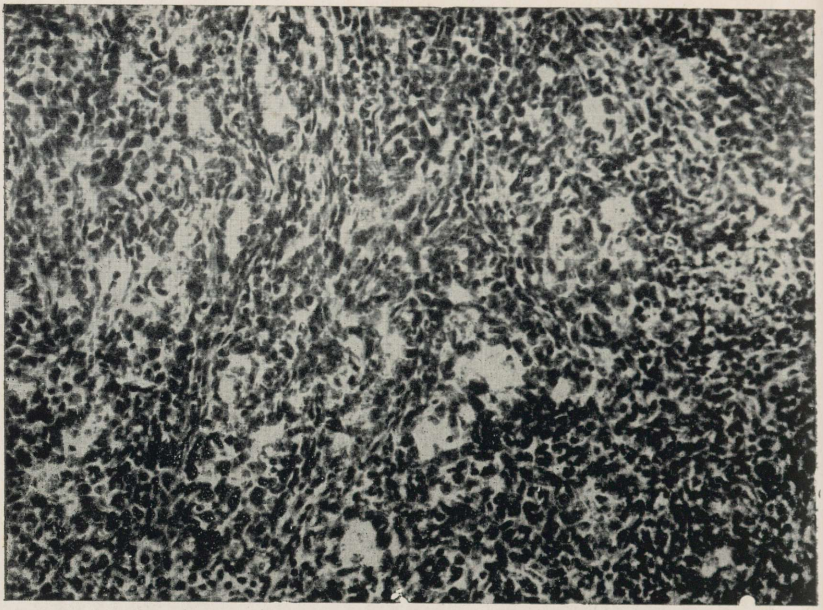


Рис. 85 — Метастаз веретенообразноклеточной цитобластомы, имеющий строение плоскоклеточного рака, в лимфатический узел у мыши № 840. Котельное топливо. (Увелич. в 220 раз).

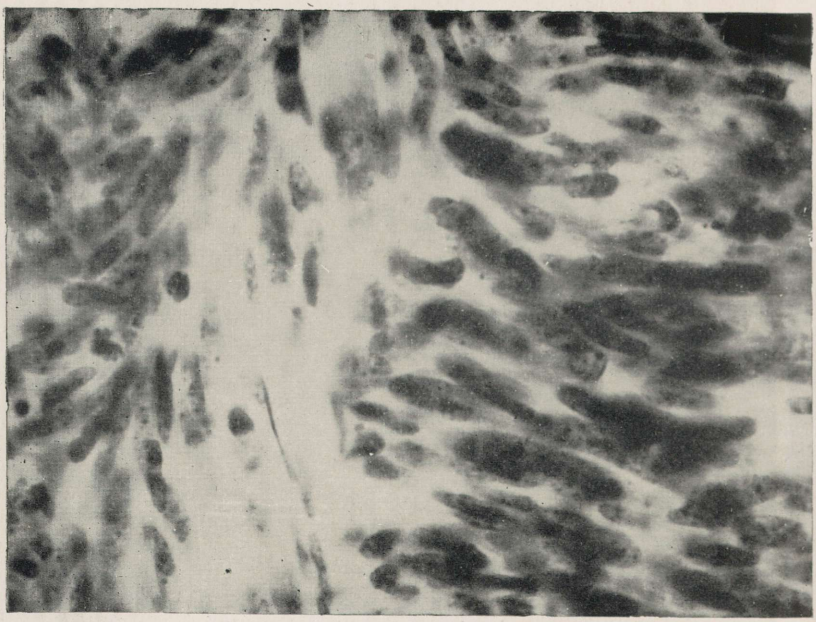


Рис. 86 — Веретенообразноклеточная цитобластома у мыши № 1168. Обесфеноленная камерная смола. (Увелич. в 660 раз).

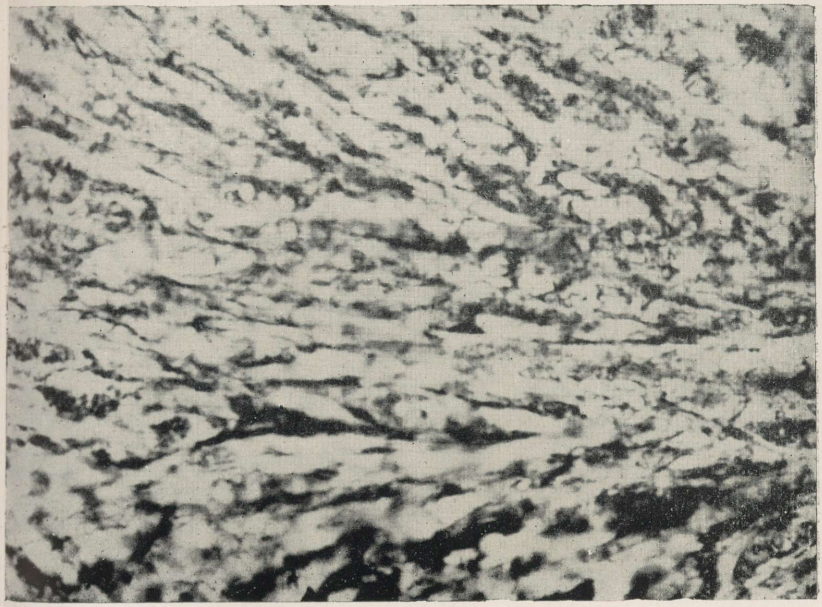


Рис. 87 — То же, что на рис. 86. Аргентофильные волокна. Импрегнация по Тибор Папу. (Увелич. в 660 раз).

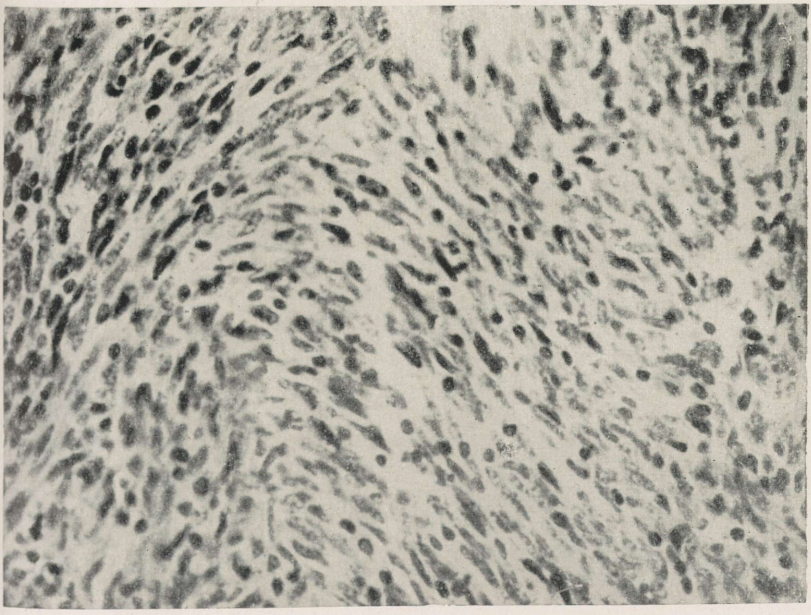


Рис. 88 — Веретенообразноклеточная цитобластома у мыши № 300. Смола установки с твердым теплоносителем. (Увелич. в 360 раз).

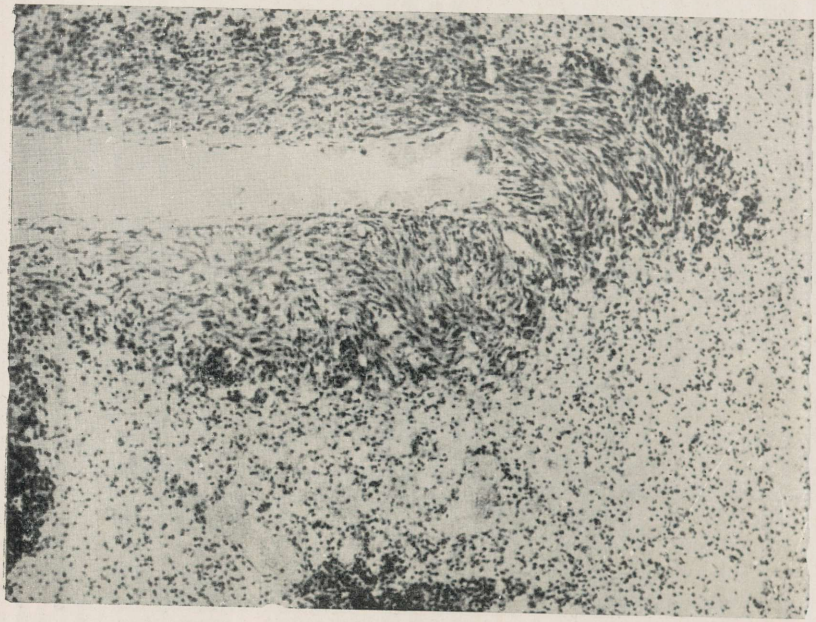


Рис. 89 — Метастаз веретенообразноклеточной цитобластомы в легкое у мыши № 300 (см. рис. 88). (Увелич. в 120 раз).

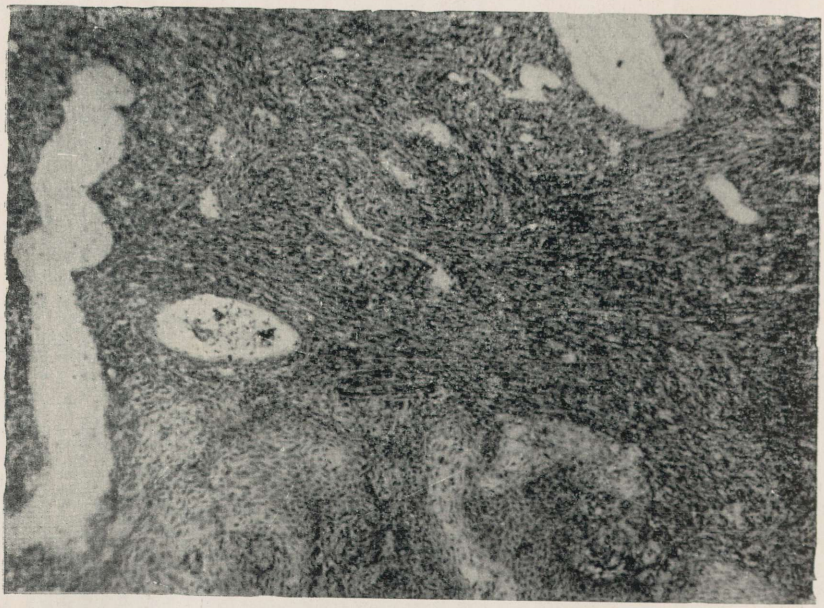


Рис. 90 — Переход ткани плоскоклеточного рака в ткань веретенообразноклеточной цитобластомы у мыши № 1186. Обесфеноленная камерная смола. (Увелич. в 75 раз).

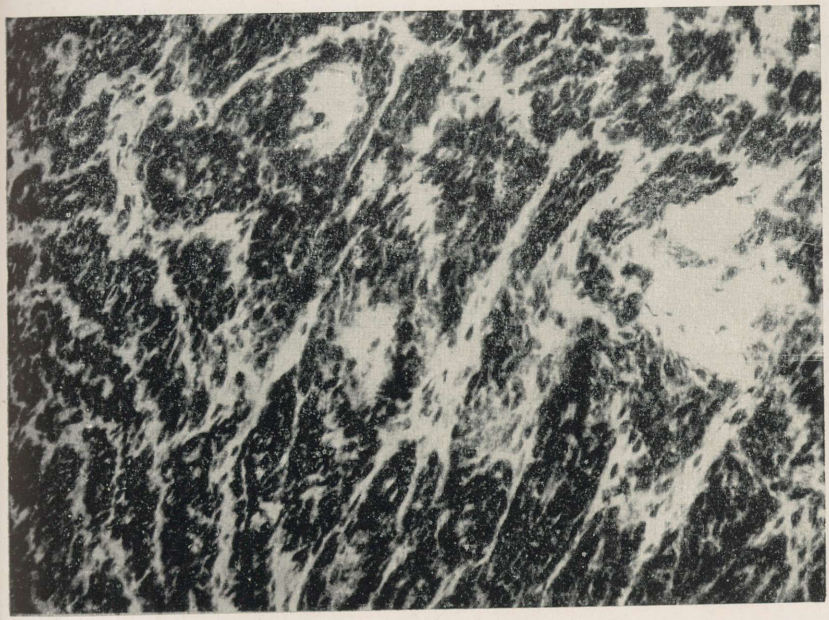


Рис. 91 — Базалиома у мыши № 1667. Фракция № 5 камерной смолы. (Увелич. в 360 раз).

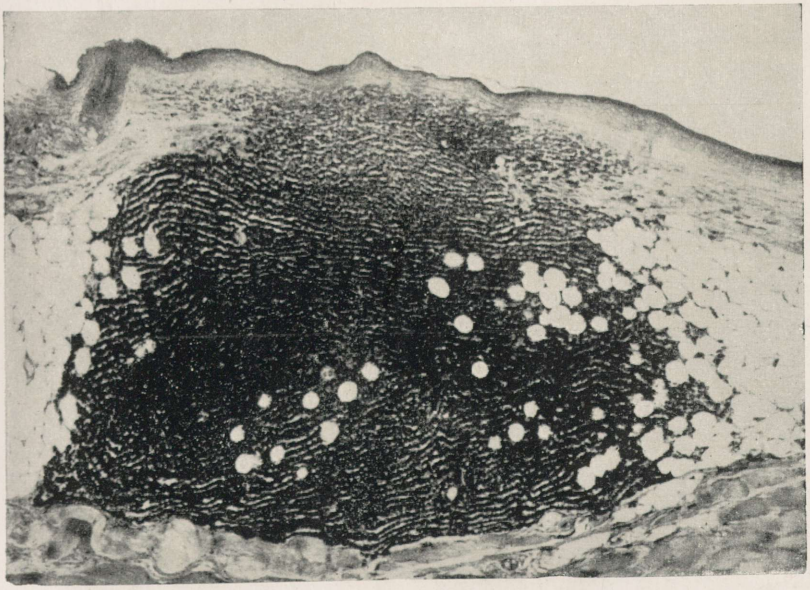


Рис. 92 — Мастоцитома кожи у мыши № 1816. Фракция № 8 камерной смолы. Окраска по Доминичи в модификации Тишуткина. (Увелич. в 75 раз).

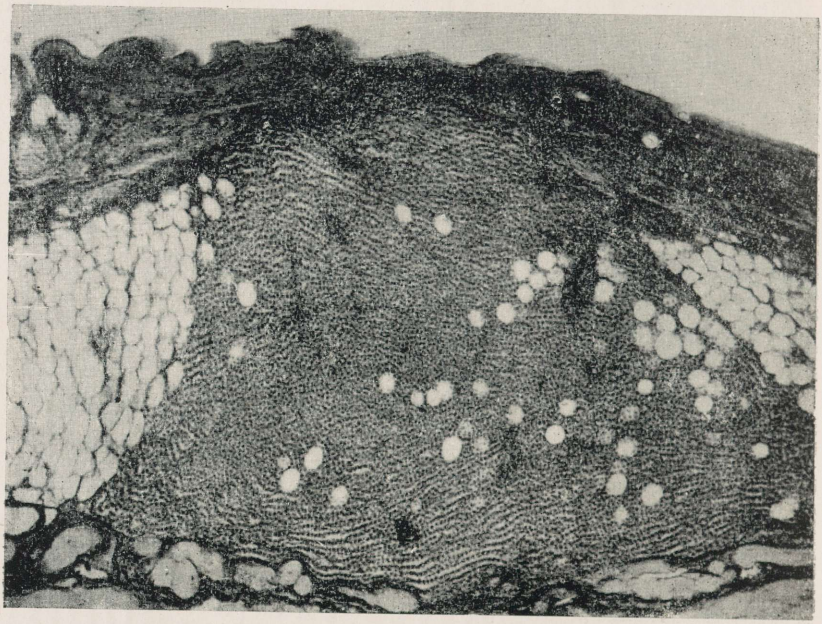


Рис. 93 — То же, что на рис. 92. Окраска по ван Гизону. (Увелич. в 75 раз).

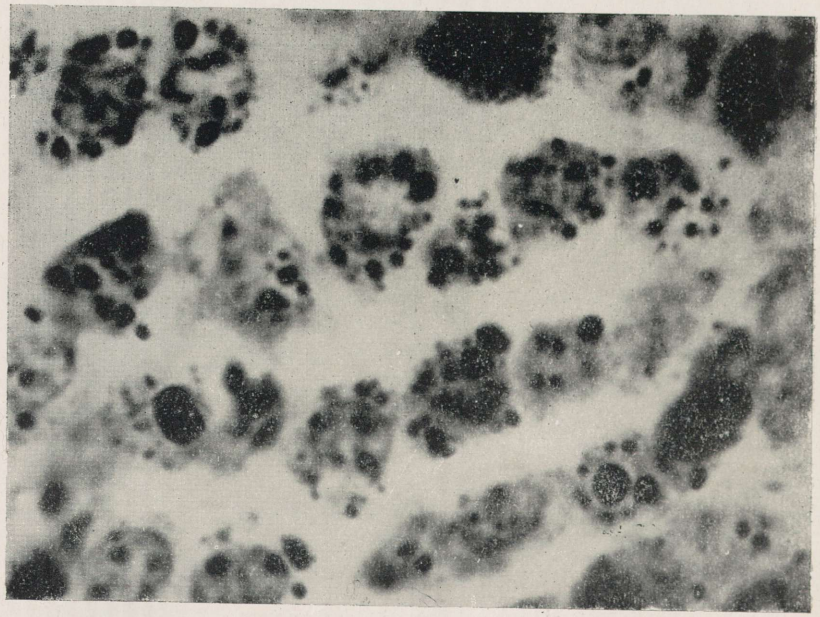


Рис. 94 — То же, что на рис. 92. (Увелич. в 660 раз).

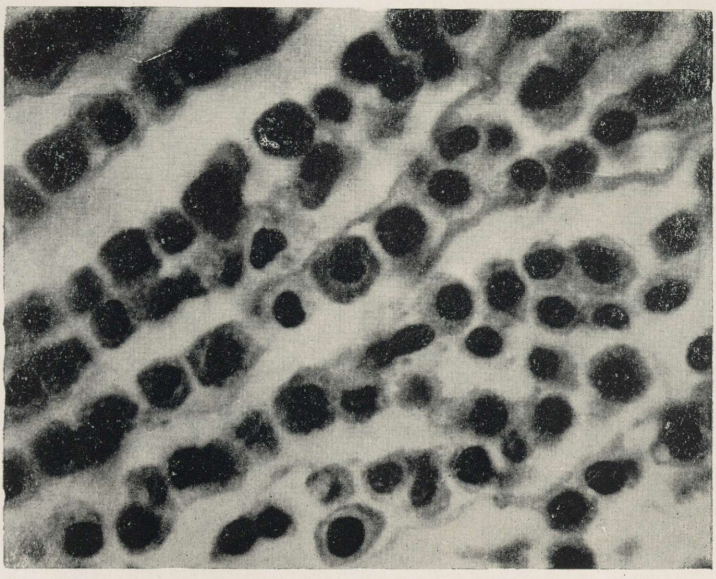


Рис. 95 — Мастоцитома кожи у собаки. Репродукция рис. 7 из статьи Оркина и Шварцмана, 1959.

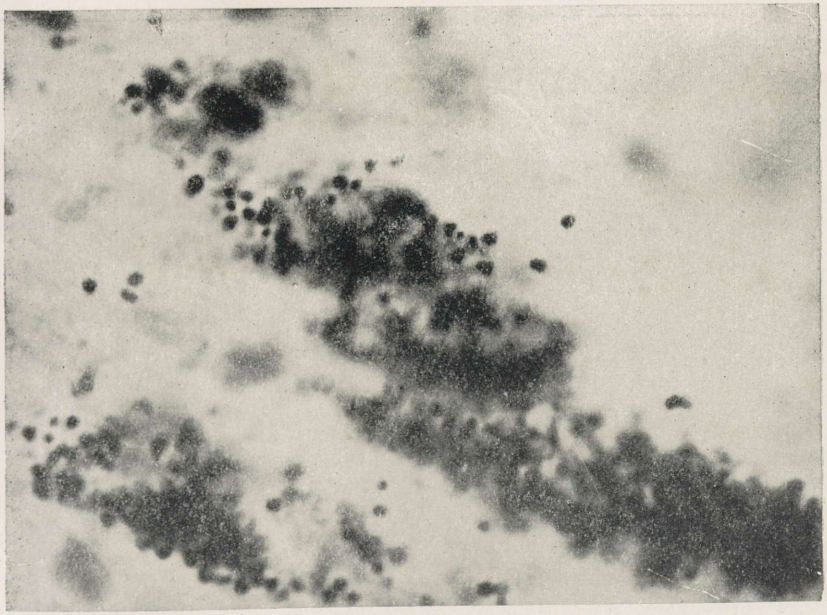


Рис. 96 — Обычные тканевые тучные клетки с зернами равномерной величины у мыши № 1854. Смесь фракций № 4 и № 6 камерной смолы. (Увелич. в 660 раз).



Рис. 97 — Небольшая мастоцитома кожи у мыши № 41. Камерная смола. (Увелич. в 120 раз).

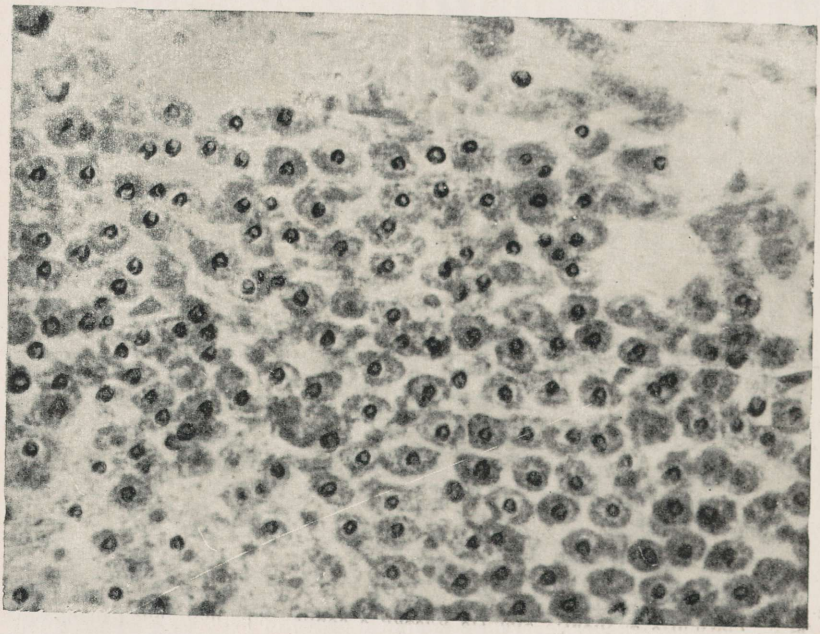


Рис. 98 — Мастоцитома кожи у мыши № 27. Камерная смола. (Увелич. в 350 раз).

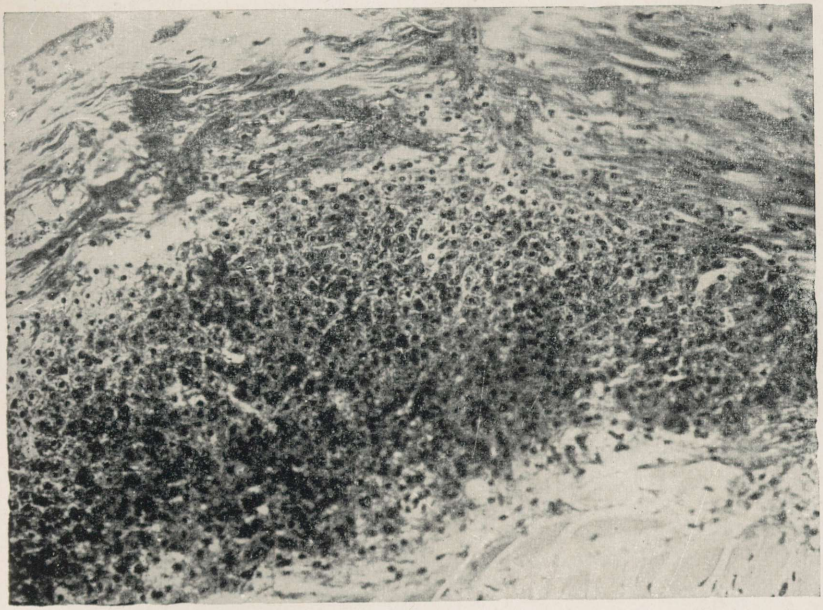


Рис. 99 — Мастоцитома у мыши № 1666. Фракция № 5 камерной смолы. (Увелич. в 220 раз).

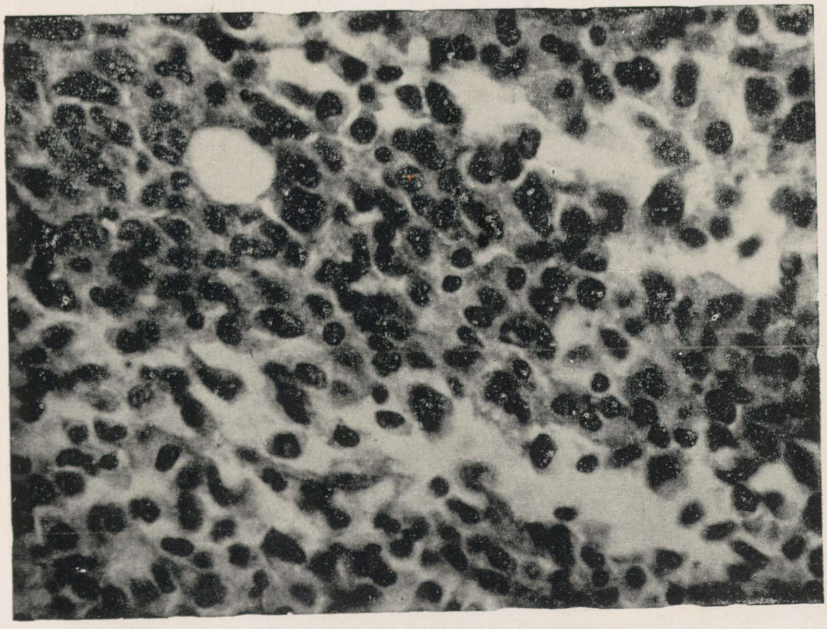


Рис. 100 — Мастоцитома с низкой степенью дифференциации у мыши № 1854. Смесь фракций № 4 и № 6 камерной смолы. (Увелич. в 380 раз).

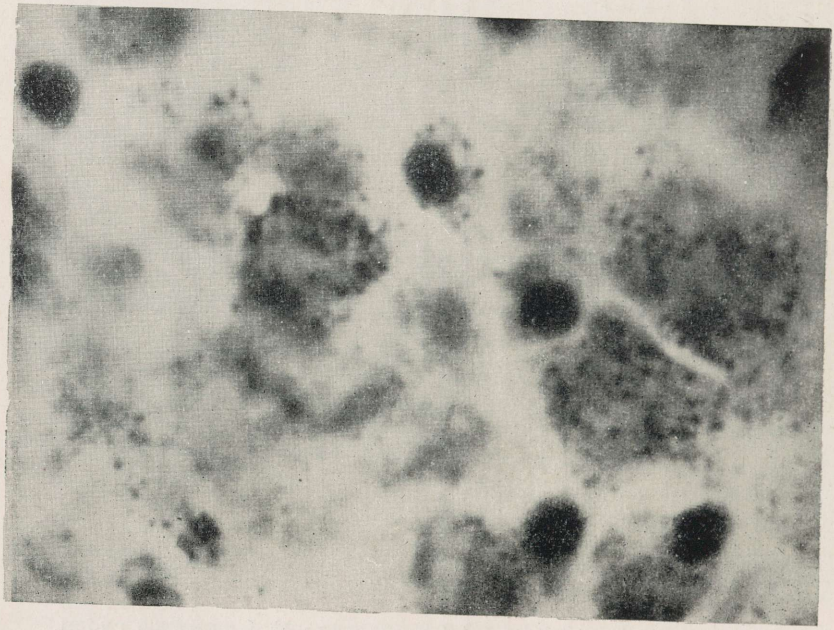


Рис. 101 — То же, что рис. 100. Окраска по Доминичи в модификации Тишуткина. (Увелич. в 660 раз).

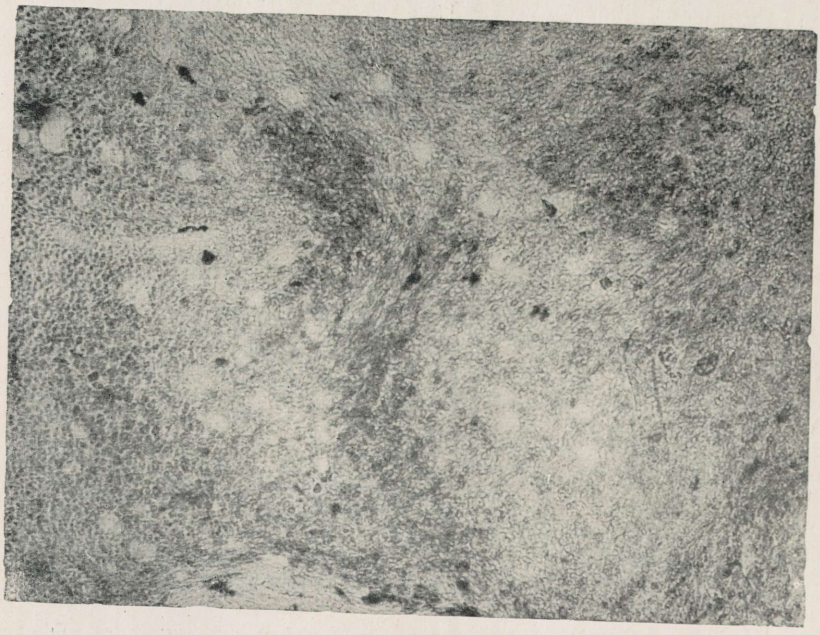


Рис. 102 — То же, что рис. 100. Окраска по Шубичу. (Увелич. в 120 раз).

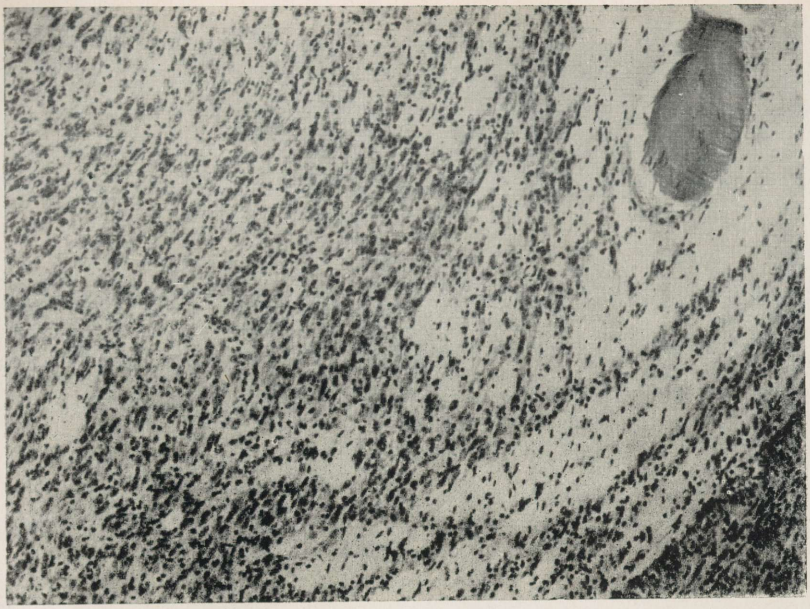


Рис. 103 — Фибросаркома прорастает мышцу у мыши № 2004. Внутримышечное введение фракции № 6 камерной смолы. (Увелич. в 120 раз).

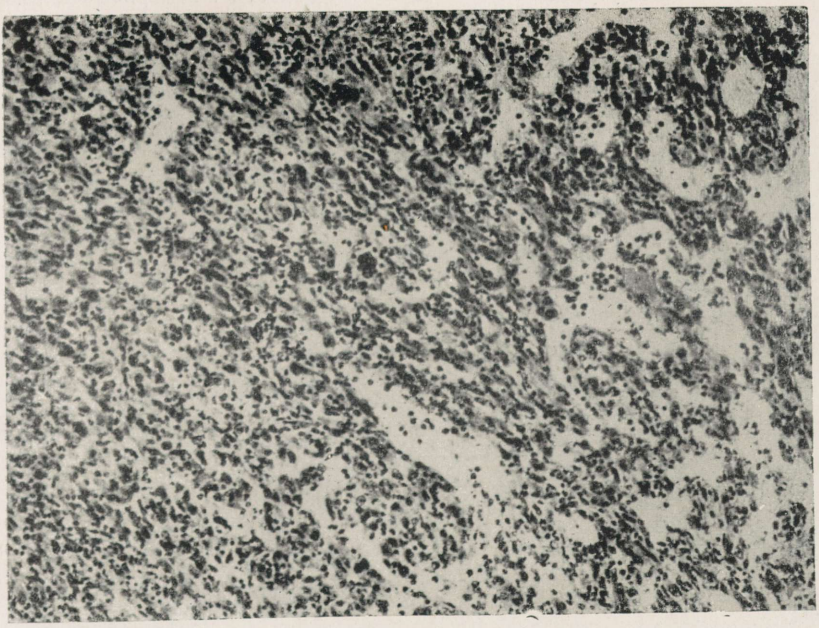


Рис. 104 — Веретенообразноклеточная цитобластома с множественными тонкостенными сосудами и полиморфизмом клеток у мыши № 2010. Внутримышечное введение фракции № 6 камерной смолы. (Увелич. в 120 раз).

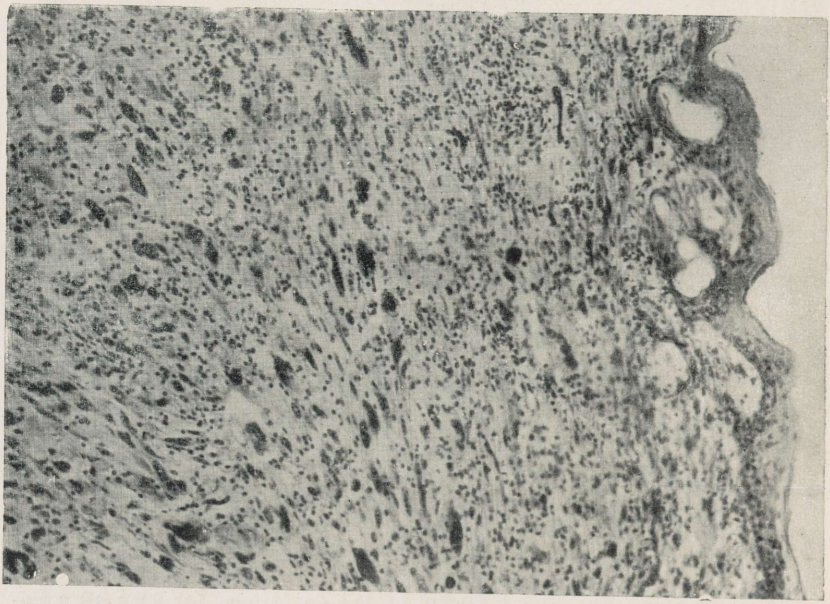


Рис. 105 — Полиморфноклеточная цитобластома разрастается под кожей у мыши № 2033. Внутримышечное введение фракции № 7 камерной смолы. (Увелич. в 120 раз).

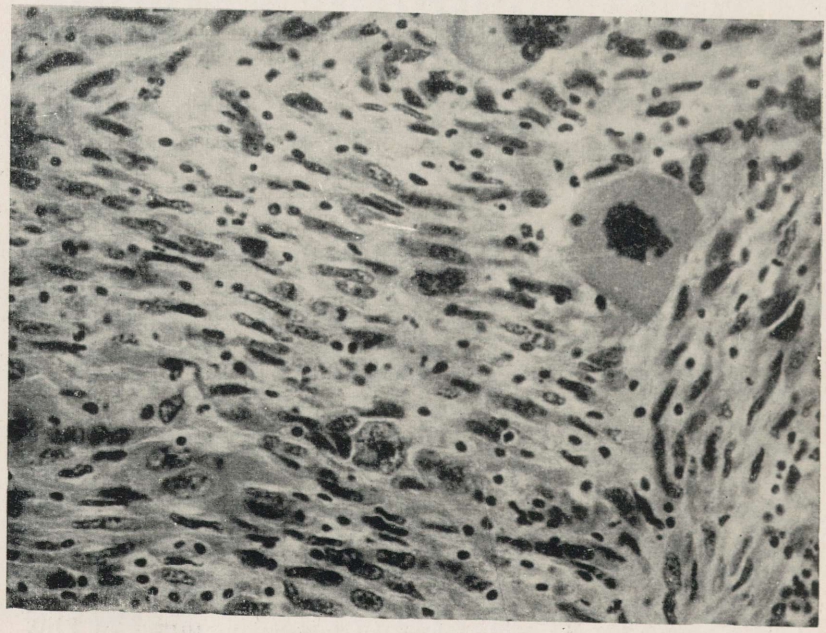


Рис. 106 — Фибросаркома с выраженным полиморфизмом клеток у мыши № 2021. Внутримышечное введение фракции № 7 камерной смолы. (Увелич. в 320 раз).

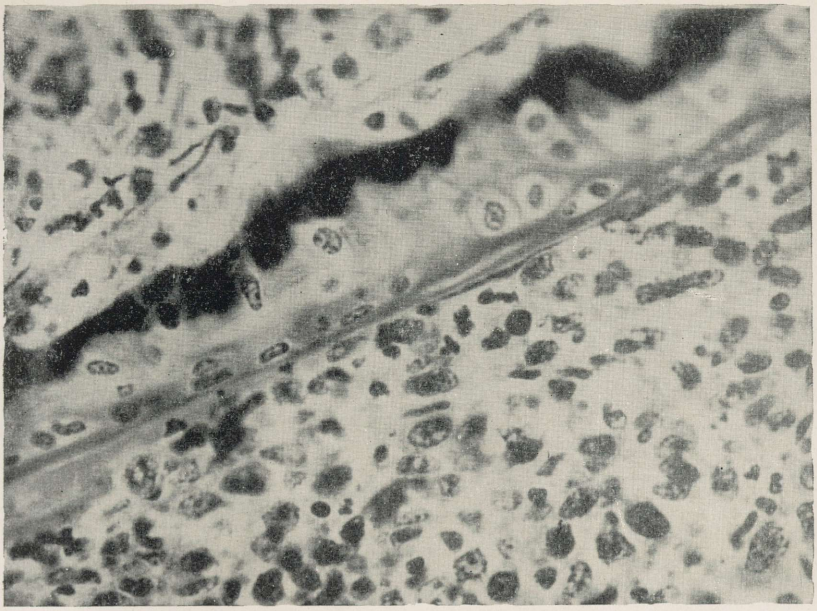


Рис. 107 — Фибросаркома вокруг остатка диафиза бедра у мыши № 2004. Внутримышечное введение фракции № 6 камерной смолы. (Увелич. в 400 раз).

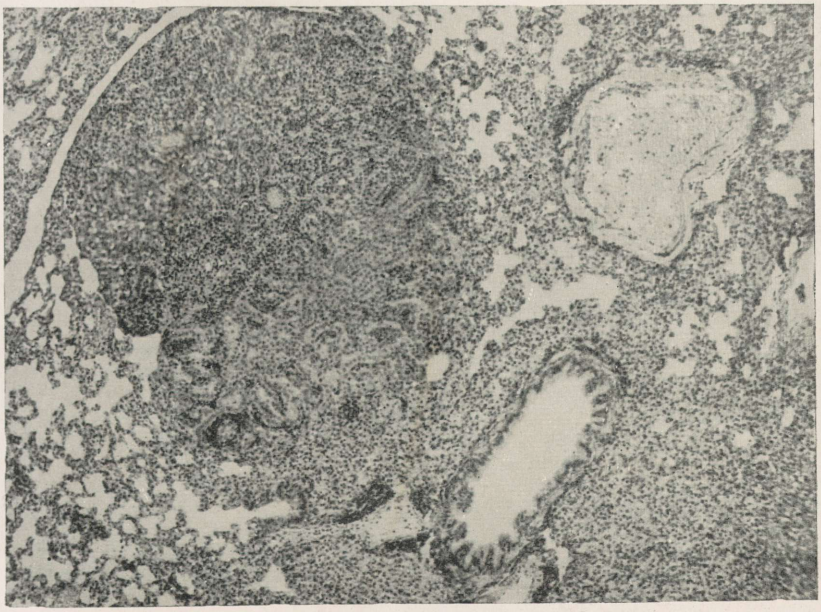


Рис. 108 — Аденома легкого у мыши № 846. Смазывание кожи котельным топливом. (Увелич. в 75 раз).

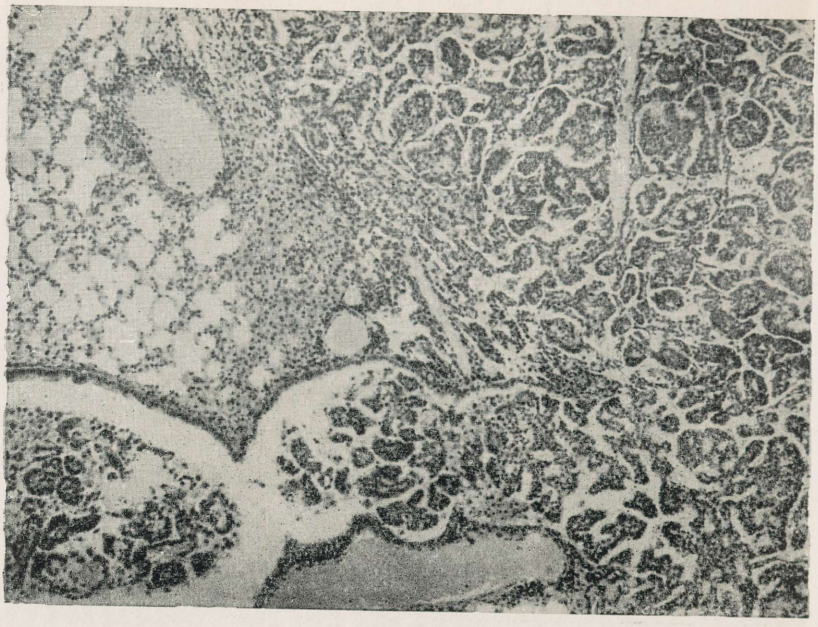


Рис. 109 — Рак легкого с прорастанием опухолевой ткани в бронх у мыши № 1993. Внутримышечное введение фракции № 5 камерной смолы. (Увелич. в 75 раз).

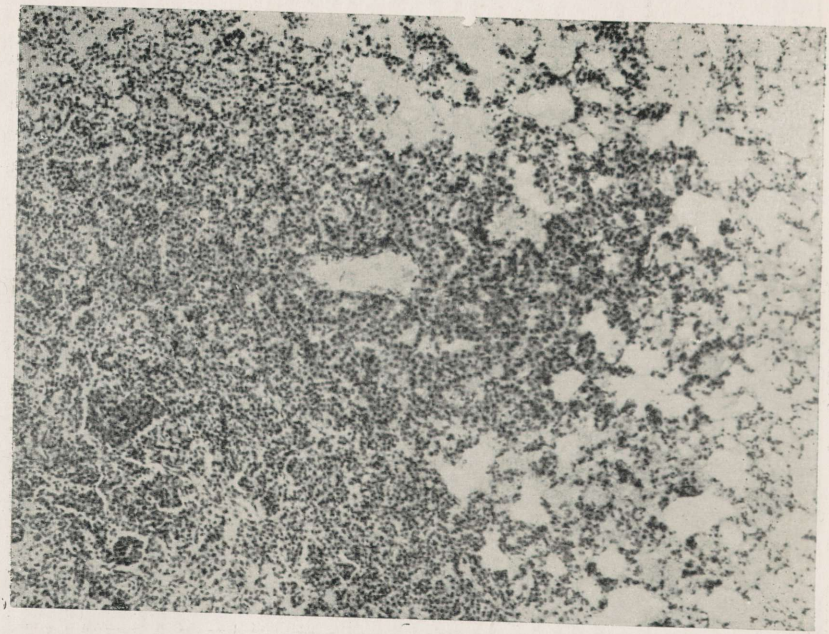


Рис. 110 — Рак легкого с инфильтративным ростом опухолевой ткани у мыши № 1996. Внутримышечное введение фракции № 5 камерной смолы. (Увелич. в 75 раз).

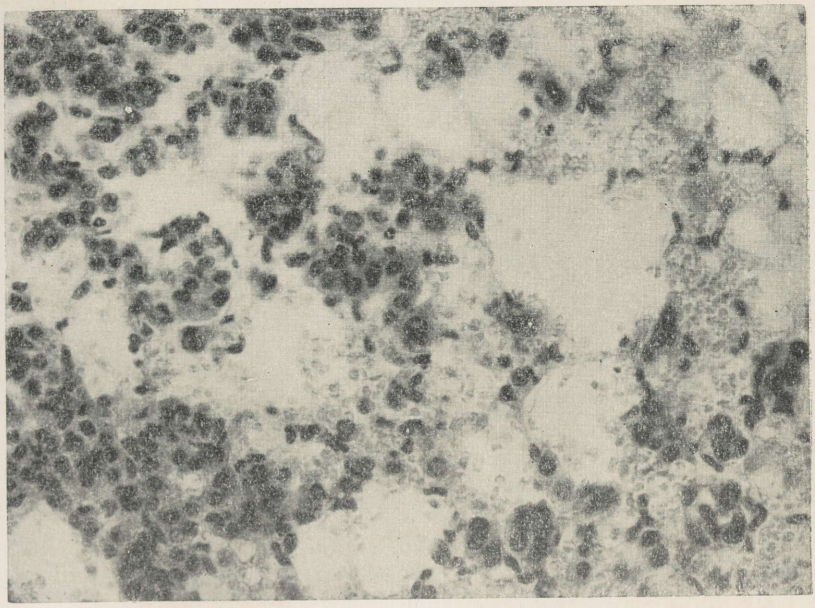


Рис. 111 — То же, что на рис. 110. Краевая зона. (Увелич. в 320 раз).

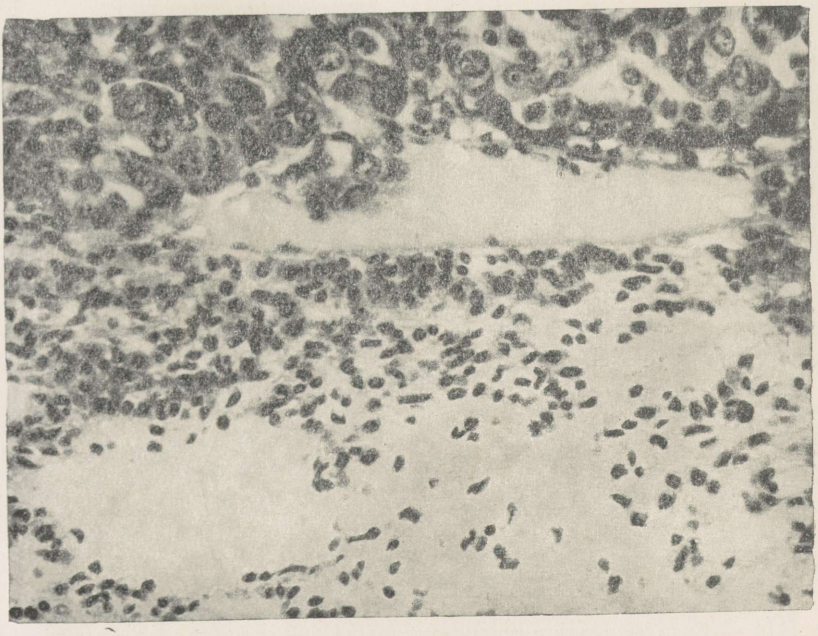


Рис. 112 — Рак легкого с прорастанием опухолевой ткани через стенку легочного сосуда у мыши № 1789. Смазывание фракцией № 8 камерной смолы. (Увелич. в 320 раз).



Рис. 113 — Субэпидермальное уплотнение соединительной ткани у мыши № 315. Смола установки с твердым теплоносителем. (Увелич. в 220 раз).

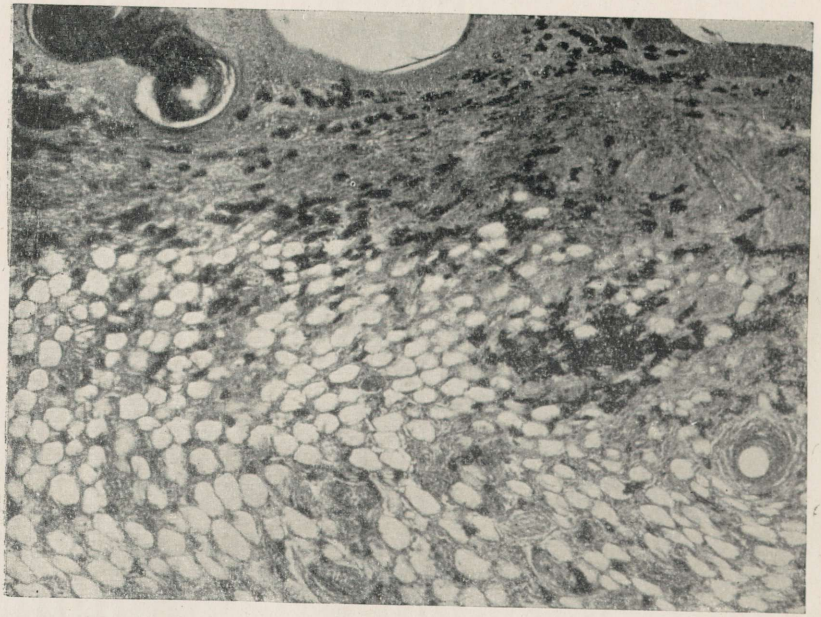


Рис. 114 — Скопления тучных клеток в подкожной ткани в области неравномерно гиперплазированного эпидермиса у мыши № 1867. Смесь фракций № 4 и № 6 камерной смолы. Окраска по Доминичи-Тишуткину. (Увелич. в 120 раз).

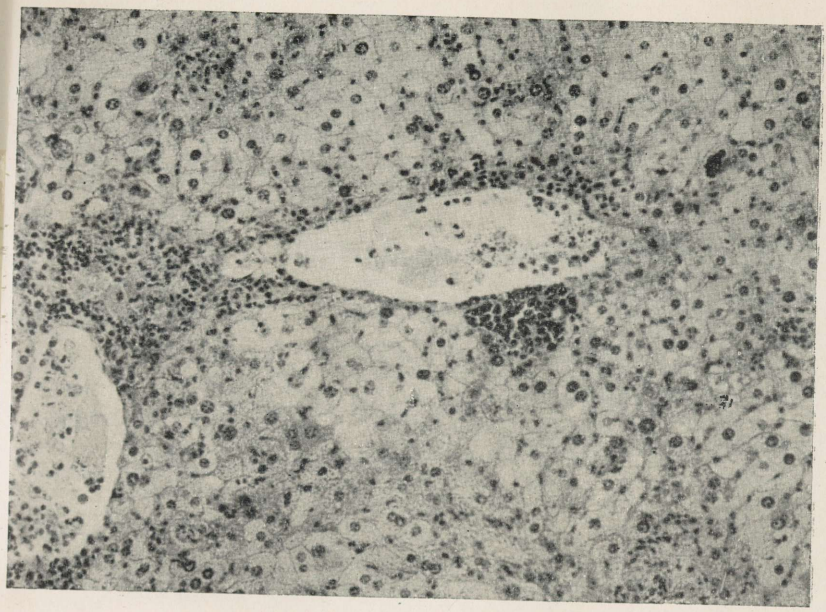


Рис. 115 — Небольшой очаг экстрамедуллярного миелопоэза в печени у мыши № 1993. Внутримышечное введение фракции № 5 камерной смолы. (Увелич. в 120 раз).

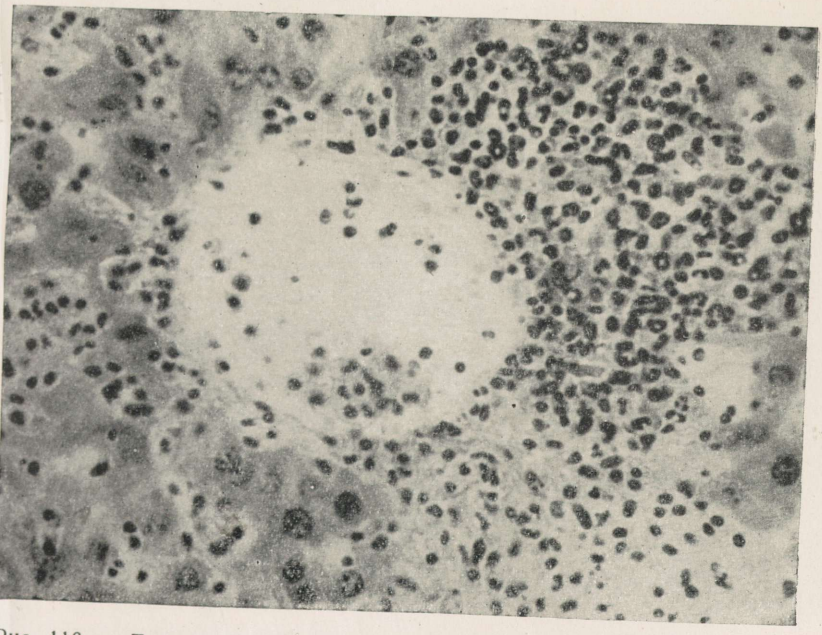


Рис. 116 — То же у мыши № 2002. Внутримышечное введение фракции № 5 камерной смолы. (Увелич. в 320 раз).

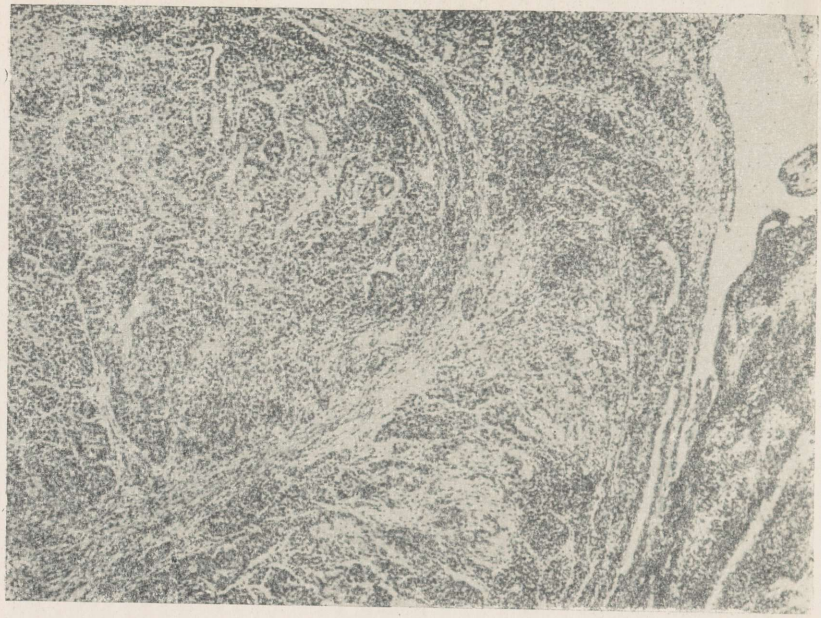


Рис. 117 — Рак молочной железы у мыши № 2015. Внутримышечное введение фракции № 6 камерной смолы. (Увелич. в 75 раз).

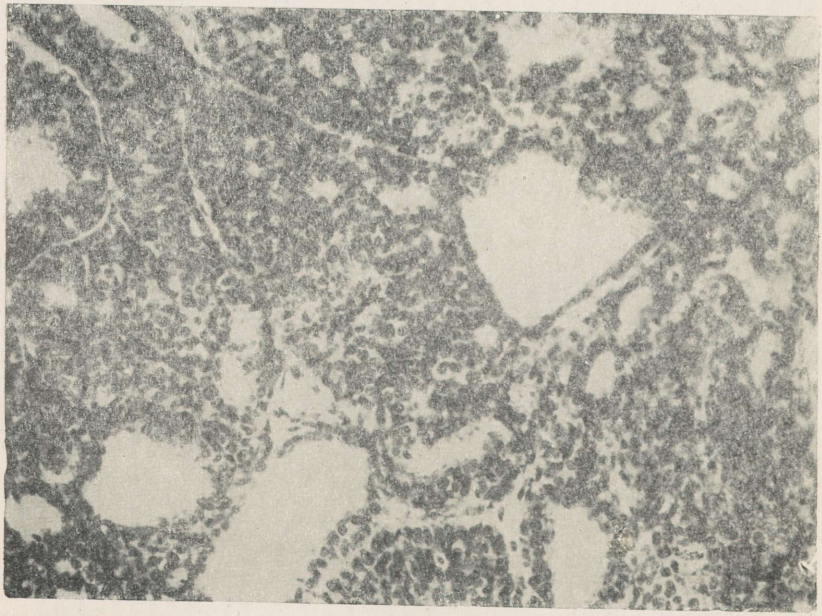


Рис. 118 — Рак (цистоаденокарцинома) молочной железы у мыши № 661. Контрольная группа. (Увелич. в 240 раз).

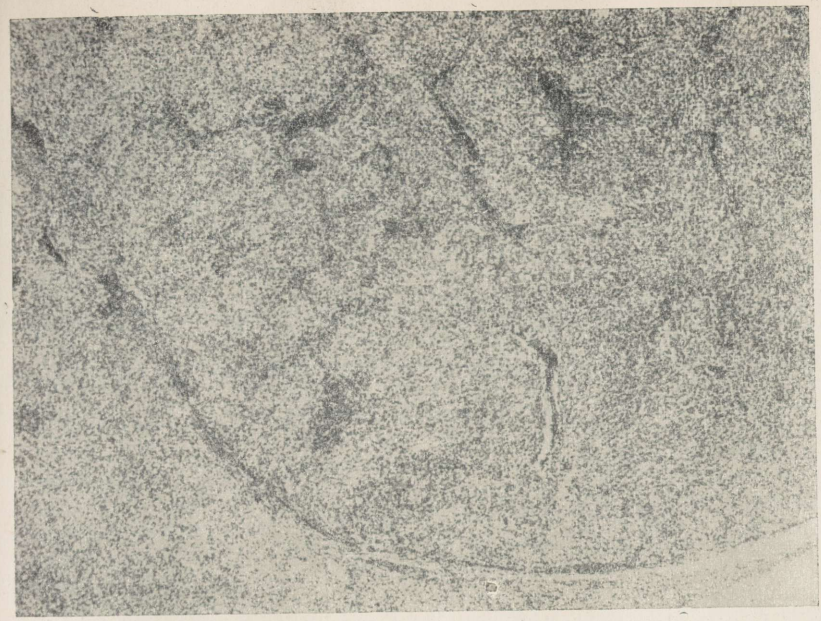


Рис. 119 — Ретикулосаркома, прорастающая капсулу лимфатического узла у мыши № 2005. Внутримышечное введение фракции № 6 камерной смолы. (Увелич. в 75 раз).

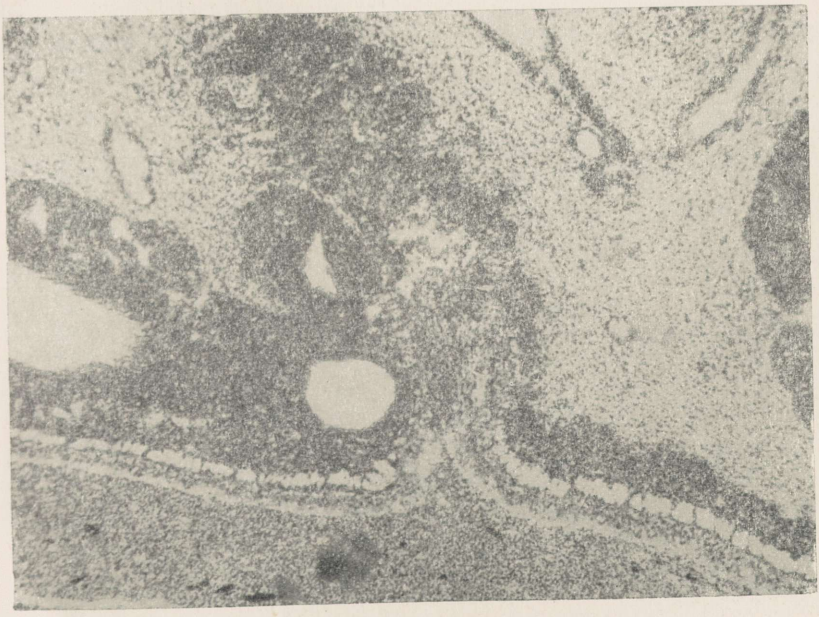


Рис. 120 — Бронхопневмония (продольный разрез бронха внизу) и плазмацитарные инфильтраты вокруг бронхов и сосудов у мыши № 878. Шпалопропиточное масло. (Увелич. в 70 раз).

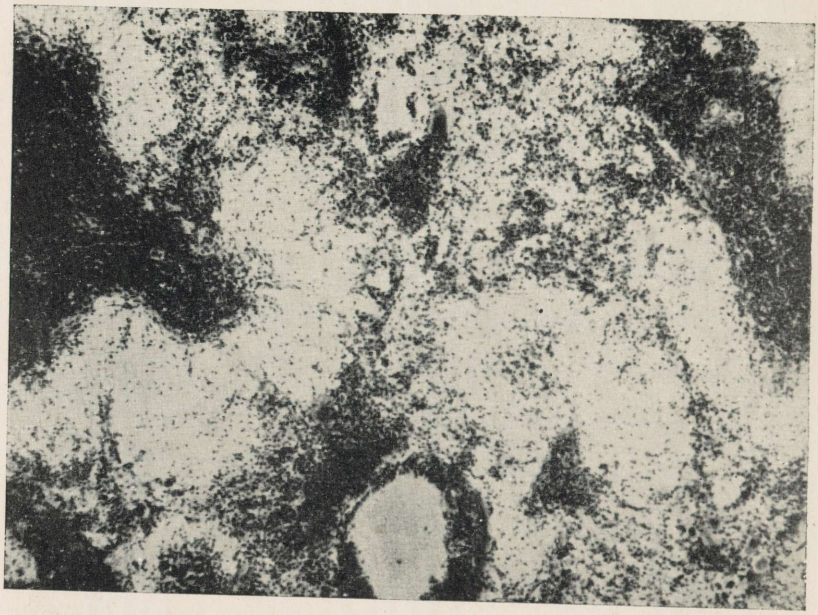


Рис. 121 — Амилоидоз селезенки у мыши № 879. Шпалопропиточное масло (Увелич. в 70 раз).

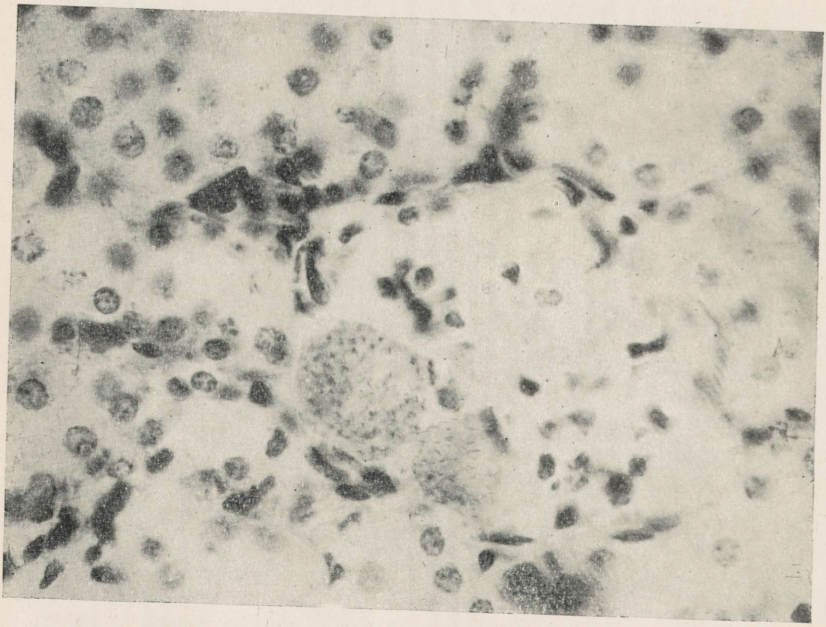


Рис. 122 — Шизогония *Klossiella muris* в клубочке почки мыши № 844. Котельное топливо. (Увелич. в 600 раз).

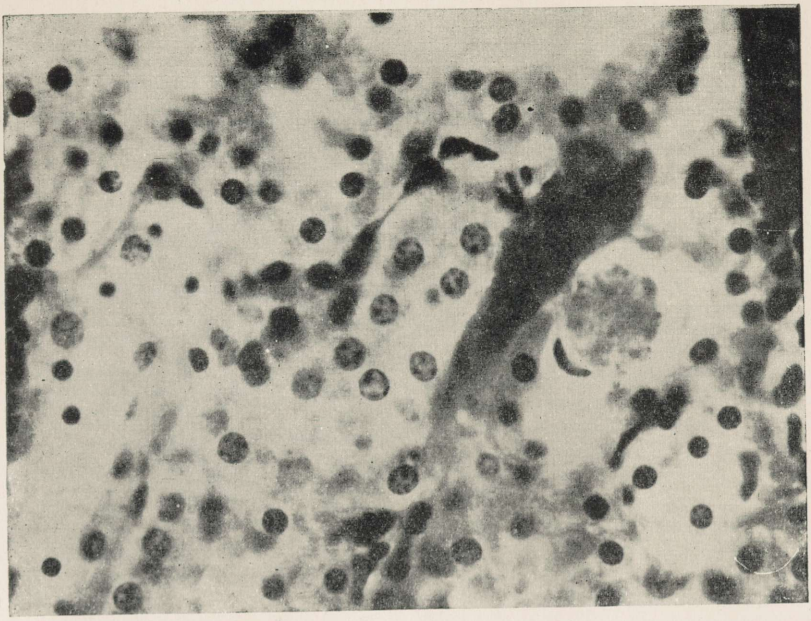


Рис. 123 — Внутриклеточные спороцисты *Klossiella muris* в канальце почки (справа) у мыши № 850. Котельное топливо. (Увелич. в 600 раз).

1V
A-8693

TÜ RAAMATUKOGU
1 0300 00498300 5

1V
A-8693

TÜ RAAMATUKOGU
1 0300 00498300 5

П.Г.Боговский · Канцерогенное действие сланцепродуктов

АКАДЕМИЯ НАУК ЭСТОНСКОЙ ССР

П.Г.БОГОВСКИЙ

КАНЦЕРОГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ СЛАНЦЕПРОДУКТОВ

ТАЛЛИН 1961